

総合製品情報概要

グルコシルセラミド合成酵素阻害薬

薬価基準収載

サデルガ[®]カプセル 100mg

エリグルスタット酒石酸塩

劇薬、処方箋医薬品

注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 本剤の血中濃度が大幅に上昇するおそれがある以下の患者[7.1、8.1、8.2、16.1.4参照]

2.2.1 チトクロームP450(CYP)2D6の活性が通常 of 患者(Extensive Metabolizer, EM)で、以下に該当する患者[7.2、9.3.2、9.3.3、10.1、16.6.1参照]

- ・ 中等度以上の肝機能障害(Child-pugh分類B又はC)がある患者
- ・ 軽度肝機能障害(Child-pugh分類A)があり、中程度以上のCYP2D6阻害作用を有する薬剤を使用中の患者
- ・ 軽度肝機能障害(Child-pugh分類A)があり、弱いCYP2D6阻害作用を有する薬剤と中程度以上のCYP3A阻害作用を有する薬剤の両方を使用中の患者
- ・ 肝機能が正常であり、中程度以上のCYP2D6阻害作用を有する薬剤と中程度以上のCYP3A阻害作用を有する薬剤の両方を使用中の患者

2.2.2 CYP2D6の活性が低い患者(Intermediate Metabolizer, IM)で、以下に該当する患者[7.3、9.3.1、10.1参照]

- ・ 肝機能障害(Child-pugh分類A、B又はC)がある患者
- ・ 肝機能が正常であり、中程度以上のCYP3A阻害作用を有する薬剤を使用中の患者

2.2.3 CYP2D6の活性が欠損している患者(Poor Metabolizer, PM)で、以下に該当する患者[7.4、9.3.1、10.1参照]

- ・ 肝機能障害(Child-pugh分類A、B又はC)がある患者
- ・ 肝機能が正常であり、中程度以上のCYP3A阻害作用を有する薬剤を使用中の患者

2.3 QT延長のある患者(先天性QT延長症候群等)[8.3、9.1.1、9.1.2、16.7.5参照]

2.4 クラスIa(キニジン、プロカインアミド等)及びクラスIII(アミオダロン、ソタロール等)の抗不整脈薬又はベプリジル塩酸塩を使用中の患者[10.1参照]

2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

CONTENTS

■開発の経緯	4
■特徴	5
■製品情報	
●2. 禁忌	6
●3. 組成・性状	6
●4. 効能又は効果	7
●5. 効能又は効果に関連する注意	7
●6. 用法及び用量	7
●7. 用法及び用量に関連する注意	7
●8. 重要な基本的注意	8
●9. 特定の背景を有する患者に関する注意	9
●10. 相互作用	10
●11. 副作用	12
●14. 適用上の注意	13
●15. その他の注意	13
■臨床成績	
●海外第Ⅲ相臨床試験 (GZGD02507、ENGAGE 試験)	14
●海外第Ⅱ相臨床試験 (GZGD00304試験)	20
●海外第Ⅲ相臨床試験 (GZGD02607、ENCORE 試験)	26
●国際共同第Ⅲ相臨床試験 (GZGD03109、EDGE 試験)	33
●副作用	39
●副作用 (臨床検査値異常を含む)	39

日本標準商品分類番号 873999

グルコシルセラミド合成酵素阻害薬

薬価基準収載

サデルガ[®] カプセル 100mg

エリグルスタット酒石酸塩

劇薬、処方箋医薬品

注意—医師等の処方箋により使用すること

■薬物動態

- 血中濃度……………41
 - 単回投与……………41
 - 反復投与……………41
 - 反復投与(外国人データ)……………42
 - 食事の影響(外国人データ)……………42
 - CYP2D6の遺伝子型別の薬物動態……………43
 - 肝機能障害者(外国人データ)……………43
 - 腎機能障害者(外国人データ)……………44
- 吸収(外国人データ)……………44
- タンパク結合率(*in vitro*)……………44
- 代謝、排泄(*in vitro*、外国人データ)……………44
- 薬物相互作用(外国人データ)……………45

■薬効薬理

- 臨床薬理試験……………47
- 作用機序……………48
- 非臨床試験……………49
 - グルコシルセラミド合成酵素阻害作用(*in vitro*)……………49
 - 血漿中及び末梢組織のグルコシルセラミド低下作用(ラット、イヌ)……………49
 - 組織へのグルコシルセラミドの蓄積速度の低下作用(マウス)……………49
 - 腫大マクロファージ(ゴージェ細胞)数の低下作用(マウス)……………50

■安全性薬理試験及び毒性試験

- 安全性薬理試験……………51
 - 安全性薬理試験(ラット、イヌ、*in vitro*、*ex vivo*)……………51
- 毒性試験……………53
 - 単回投与毒性試験(ラット、イヌ)……………53
 - 反復投与毒性試験(ラット、イヌ)……………54
 - 生殖毒性試験……………55
 - 遺伝毒性試験(*in vitro*、マウス)……………57
 - がん原性試験(マウス、ラット)……………57

■有効成分に関する理化学的知見……………58

■製剤学的事項

- 長期保存試験、加速試験、苛酷試験……………58

■取扱い上の注意……………59

■包装……………59

■関連情報……………59

■主要文献……………60

■製造販売業者の名称及び住所

- (資料請求先を含む)……………61

開発の経緯

開発の経緯

サデルガ[®] カプセル100mg (以下、サデルガ、一般名：エリグルスタット酒石酸塩)は、米国 Genzyme 社により創製され、経口治療薬として開発された、ゴーシェ病に対する新しい作用機序を有する基質合成抑制療法 (SRT : substrate reduction therapy) 製剤である。

ゴーシェ病の治療としては、日本では1996年より酵素補充療法 (ERT : enzyme replacement therapy) が導入されている。ERTは遺伝子組換え技術によって、欠損あるいは低下したグルコセレブロシダーゼを補充し、過剰に蓄積した基質グルコシルセラミドを代謝分解し、症状を緩和する治療法である。それに対し、サデルガは基質グルコシルセラミドの合成を阻害する作用機序を持つ。ERTは隔週での点滴静注投与であり、経口薬の開発が急がれていた。

サデルガは欧米を含む国・地域において、第Ⅱ・Ⅲ相試験を含む臨床試験が実施され、米国・欧州において2013年9月に承認申請され、米国では2014年8月、欧州では2015年1月に承認された。

日本においては2011年3月に希少疾病用医薬品指定を受け、さらに本剤は、日本人ゴーシェ病I型患者10例を含む国際共同第Ⅲ相試験 (EDGE 試験) の中間解析結果に加え、海外で実施された主要な第Ⅲ相試験 (ENGAGE 試験、ENCORE 試験) 及び第Ⅱ相試験の結果を基に審査・評価された。これらの臨床試験の結果を基に製造販売承認申請を行い、2015年3月に承認を取得した。

2007年 12月	欧州で希少疾病用医薬品指定
2008年 9月	米国で希少疾病用医薬品指定
2011年 3月	日本で希少疾病用医薬品指定
2013年 8月	オーストラリアで希少疾病用医薬品指定
2013年 9月	欧州、米国において承認申請
2013年 12月	オーストラリアにおいて承認申請
2014年 6月	日本において承認申請
2014年 8月	米国で承認・発売
2015年 1月	欧州で承認
2015年 2月	オーストラリアで承認
2015年 3月	日本で承認

特 徴

特 徴

1. サデルガは日本で唯一の経口ゴーシェ病治療薬であり、グルコセレブロシダーゼの欠損あるいは低下により過剰に蓄積するグルコシルセラミドの合成を阻害する薬剤 (SRT 製剤) である (2023年10月現在)。
2. 未治療ゴーシェ病I型患者を対象とした第Ⅲ相試験 (ENGAGE 試験)において、脾容積、ヘモグロビン値、肝容積及び血小板数についてプラセボ群に対し有意な改善が認められた。(15頁)
3. 未治療ゴーシェ病I型患者を対象とした第Ⅱ相試験において、8年の長期投与の後、ヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積の治療目標を達成した患者の割合は、それぞれ95%、63%、100%及び95%であった。(21頁)
4. 未治療ゴーシェ病I型患者を対象とした第Ⅱ相試験において、骨髄浸潤及び骨密度の変化から、ゴーシェ病に関連する骨症状に対する効果が検討された。(24頁)
5. ERT からサデルガへ切り替えたゴーシェ病I型患者を対象とした第Ⅲ相試験 (ENCORE 試験)において、サデルガは治療効果の安定性の維持に関してセレザイムに対して非劣性であることが検証された。(27頁)
6. 日本人10例を含むERT の治療歴を問わないゴーシェ病I型患者を対象とした第Ⅲ相試験 (EDGE 試験)の中間解析結果において、治療目標 (ヘモグロビン値、血小板数、脾容積、肝容積及び骨症状に基づく複合評価項目)を達成した患者の割合 (最終評価時点)は全体で83.0%(137/165例)、日本人で100%(10/10例)であった。(34頁)
7. 重大な副作用として失神が報告されている。(承認時)
主な副作用として頭痛、下痢、消化不良、便秘、悪心、上腹部痛、腹痛、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、鼓腸、浮動性めまい、疲労、関節痛、咳嗽が報告されている。

詳細につきましては電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

特徴2.の臨床成績には国内未承認用量 (低用量及び高用量)の症例が含まれております。

特徴3.～4.の臨床成績には国内未承認用量 (低用量及び高用量)の症例が含まれております。

特徴5.の臨床成績には国内未承認用量 (低用量及び高用量)の症例が含まれております。

特徴6.の臨床成績には国内未承認用量 (低用量及び高用量)の症例が含まれております。

6. 用法及び用量

通常、CYP2D6 Extensive Metabolizer及びIntermediate Metabolizerの成人にはエリグルスタット酒石酸塩として1回100mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

製品情報

「禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分ご留意ください。

2. 禁忌

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 本剤の血中濃度が大幅に上昇するおそれがある以下の患者 [7.1、8.1、8.2、16.1.4参照]

2.2.1 チトクロームP450 (CYP) 2D6の活性が通常の患者 (Extensive Metabolizer、EM) で、以下に該当する患者 [7.2、9.3.2、9.3.3、10.1、16.6.1参照]

- ・ 中等度以上の肝機能障害 (Child-pugh分類B又はC) がある患者
- ・ 軽度肝機能障害 (Child-pugh分類A) があり、中程度以上のCYP2D6阻害作用を有する薬剤を使用中の患者
- ・ 軽度肝機能障害 (Child-pugh分類A) があり、弱いCYP2D6阻害作用を有する薬剤と中程度以上のCYP3A阻害作用を有する薬剤の両方を使用中の患者
- ・ 肝機能が正常であり、中程度以上のCYP2D6阻害作用を有する薬剤と中程度以上のCYP3A阻害作用を有する薬剤の両方を使用中の患者

2.2.2 CYP2D6の活性が低い患者 (Intermediate Metabolizer、IM) で、以下に該当する患者 [7.3、9.3.1、10.1参照]

- ・ 肝機能障害 (Child-pugh分類A、B又はC) がある患者
- ・ 肝機能が正常であり、中程度以上のCYP3A阻害作用を有する薬剤を使用中の患者

2.2.3 CYP2D6の活性が欠損している患者 (Poor Metabolizer、PM) で、以下に該当する患者 [7.4、9.3.1、10.1参照]

- ・ 肝機能障害 (Child-pugh分類A、B又はC) がある患者
- ・ 肝機能が正常であり、中程度以上のCYP3A阻害作用を有する薬剤を使用中の患者

2.3 QT延長のある患者 (先天性QT延長症候群等) [8.3、9.1.1、9.1.2、16.7.5参照]

2.4 クラスIa (キニジン、プロカインアミド等) 及びクラスIII (アミオダロン、ソタロール等) の抗不整脈薬又はベプリジル塩酸塩を使用中の患者 [10.1参照]

2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分 (1カプセル中)	エリグルスタット酒石酸塩100mg(エリグルスタットとして84mg)
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、ヒプロメロース、グリセリン脂肪酸エステル カプセル：ゼラチン、Candurin Pearl Effect Color Silver Fine、黄色三二酸化鉄、食用青色2号

3.2 製剤の性状

色・剤形	光沢のある青緑色と乳白色の硬カプセル
外形	2号
大きさ (約)	 長径：18.0mm 短径：6.2mm 重量：331.0mg
識別コード	GZ02

4. 効能又は効果

ゴーシェ病の諸症状（貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状）の改善

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 ゴーシェ病と確定診断された患者にのみ使用すること。
- 5.2 ゴーシェ病Ⅱ型及びⅢ型に対する本剤の使用経験はないため、使用する場合は、患者に十分説明した上で、有益性がリスクを上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- 5.3 ゴーシェ病の神経症状に対する効果は期待できない。

6. 用法及び用量

通常、CYP2D6 Extensive Metabolizer及びIntermediate Metabolizerの成人にはエリゲルスタット酒石酸塩として1回100mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤投与開始前にCYP2D6遺伝子型、肝機能、及び併用薬剤を確認すること。また、本剤投与中も肝機能及び併用薬剤の状況に注意すること。[2.2、8.1、8.2、10.、16.1.4、16.6.1参照]
- 7.2 CYP2D6の活性が通常患者（EM）では、下表を参考に、1回の投与量を100mgとして用法・用量の調整を行うこと。なお、中等度以上の肝機能障害（Child-pugh分類B又はC）がある患者には投与しないこと。[2.2.1、8.1、8.2、9.3.3、10.、16.1.4、16.6.1参照]

肝機能が正常な患者

		CYP3A 阻害作用を有する薬剤の併用 ^{注)}		
		併用なし	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	中程度以上の阻害作用を有する薬剤を併用
CYP2D6阻害作用を有する薬剤の併用 ^{注)}	併用なし	1日2回	1日2回	1日1回
	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	1日2回	1日2回	1日1回
	中程度以上の阻害作用を有する薬剤を併用	1日1回	1日1回	禁忌

軽度肝機能障害（Child-pugh分類A）がある患者

		CYP3A 阻害作用を有する薬剤の併用 ^{注)}		
		併用なし	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	中程度以上の阻害作用を有する薬剤を併用
CYP2D6阻害作用を有する薬剤の併用 ^{注)}	併用なし	1日2回	1日1回	1日1回
	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	1日1回	1日1回	禁忌
	中程度以上の阻害作用を有する薬剤を併用	禁忌	禁忌	禁忌

製品情報

7. 用法及び 用量に関連 する注意

7.3 CYP2D6の活性が低い患者 (IM)では、下表を参考に、1回の投与量を100mgとして用法・用量の調整を行うこと。なお、肝機能障害 (Child-pugh分類A、B又はC)がある患者には投与しないこと。[2.2.2、8.1、8.2、9.3.1、10、16.1.4参照]

肝機能が正常な患者

		CYP3A 阻害作用を有する薬剤の併用 ^{注)}		
		併用なし	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	中程度以上の阻害作用を有する薬剤を併用
CYP2D6阻害作用を有する薬剤の併用 ^{注)}	併用なし	1日2回	1日2回	禁忌
	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	1日2回	1日2回	禁忌
	中程度以上の阻害作用を有する薬剤を併用	1日1回	1日1回	禁忌

7.4 CYP2D6の活性が欠損している患者 (PM)には、本剤の血中濃度が上昇するため投与を避けることが望ましいが、投与する場合は、1回100mg 1日1回投与を目安とし、慎重に投与すること。ただし、肝機能障害 (Child-pugh分類A、B又はC)がある場合、又は中程度以上のCYP3A阻害作用を有する薬剤を併用する場合は投与しないこと。[2.2.3、9.3.1、10、16.1.4参照]

7.5 CYP2D6の活性が過剰な患者 (Ultra Rapid Metabolizer、URM)では本剤の血中濃度が低くなり、効果が減弱するおそれがあるため、投与を避けることが望ましい。[16.1.4参照]

7.6 CYP2D6遺伝子型によりCYP2D6代謝能が判別不能の患者には投与を避けることが望ましい。

7.7 本剤の服用を忘れた場合は、1回分を次の服用時間に服用し、一度に2回分を服用しないよう患者に指導すること。

注) CYP2D6阻害作用を有する薬剤とCYP3A阻害作用を有する薬剤については「10. 相互作用」の項を参照し、禁忌又は用法・用量の調整が必要な薬剤に該当するかを確認すること。

8. 重要な 基本的注意

8.1 CYP2D6又はCYP3A阻害作用を有する薬剤等と併用した場合、本剤の血中濃度が高値となるおそれがあるため、本剤の使用にあたっては、次の点を患者に指導すること。[2.2、7.1-7.3、10.参照]

- ・患者カード等を携帯し、他の医療機関・薬局を利用する場合には、本剤の使用を医師、歯科医師又は薬剤師に伝えること。
- ・患者が併用するすべての医薬品等 (CYP阻害作用を有する食品やサプリメントを含む)を担当医師に伝えること。

8.2 患者が併用する薬剤について、CYP2D6又はCYP3A阻害作用を有する薬剤に該当するのかわ確認し、必要に応じて代替薬剤への切替えや本剤投与の中止を行うこと。[2.2、7.1-7.3、10.参照]

8.3 本剤の血中濃度が大幅に上昇した場合、QT間隔、PR間隔、QRS間隔の延長のおそれがあるので、本剤投与開始時及び投与中は定期的に12誘導心電図 (必要に応じてホルター心電図)を測定すること。[2.3、9.1.1、9.1.2、10、16.7.5参照]

8.4 酵素補充療法との併用に関する有効性及び安全性は確立されていない。

8.5 めまい等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意させること。

8.6 鉄が不足している場合は、貧血の十分な改善効果を得るために、鉄分の補給を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 心疾患（うっ血性心不全、虚血性心疾患、心筋症、徐脈、心ブロック、重篤な心室性不整脈）のある患者
投与を避けることが望ましい。本剤の血中濃度が大幅に上昇した場合、QT間隔、PR間隔、QRS間隔の延長のおそれがある。[2.3、8.3、16.7.5参照]
- 9.1.2 失神の既往のある患者
投与を避けることが望ましい。本剤の血中濃度が大幅に上昇した場合、QT間隔、PR間隔、QRS間隔の延長のおそれがある。[2.3、8.3、16.7.5参照]
- 9.2 腎機能障害患者
腎機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[16.6.2参照]
- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 肝機能障害（Child-pugh分類A、B又はC）がある患者
以下の場合には本剤の血中濃度が大幅に上昇するおそれがあるため、投与しないこと。[2.2.2、2.2.3、7.3、7.4参照]
・ CYP2D6の活性が低い患者（IM）
・ CYP2D6の活性が欠損している患者（PM）
- 9.3.2 中等度以上の肝機能障害（Child-pugh分類B又はC）がある患者
CYP2D6の活性が通常（EM）であっても、本剤の血中濃度が大幅に上昇するおそれがあるため、投与しないこと。[2.2.1参照]
- 9.3.3 軽度肝機能障害（Child-pugh分類A）がある患者
(1) CYP2D6の活性が通常（EM）の場合、「7. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照し、用法及び用量の調整を行うこと。[7.2参照]
(2) CYP2D6の活性が通常（EM）であっても、以下の場合には本剤の血中濃度が大幅に上昇するおそれがあるため、投与しないこと。[2.2.1、10.1参照]
・ 中程度以上のCYP2D6阻害作用を有する薬剤を使用中の患者
・ 弱いCYP2D6阻害作用を有する薬剤と中程度以上のCYP3A阻害作用を有する薬剤の両方を使用中の患者
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。
動物実験（ラット）において、胎児の骨格異常及び脳室拡張が認められている。[2.5参照]
- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
ヒトで哺乳中の児における影響は不明である。
動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている。
- 9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP2D6及び部分的にCYP3A4で代謝される。また、本剤はP糖タンパク質の基質である。[16.1.4、16.4参照]

[2. 禁忌]、[7. 用法及び用量に関連する注意]、[8. 重要な基本的注意]及び「10. 相互作用」におけるCYP2D6又はCYP3A阻害作用を有すると考えられる薬剤の薬剤名は、下表のとおり。[2.2、7.1-7.4、8.1-8.3、16.7.1-16.7.3参照]

	薬剤名
CYP2D6阻害作用を有する薬剤	1)強いCYP2D6阻害作用を有する薬剤 パロキセチン塩酸塩水和物 (パキシル) シナカルセト塩酸塩 (レグバラ) テルピナフィン塩酸塩 (ラミシール)等 2)中程度のCYP2D6阻害作用を有する薬剤 デュロキセチン塩酸塩 (サインバルタ) ミラベグロン (ベタニス)等 3)弱いCYP2D6阻害作用を有する薬剤 アピラテロン (ザイティガ) リトナビル (ノービア) セレコキシブ (セレコックス)等
CYP3A阻害作用を有する薬剤	1)強いCYP3A阻害作用を有する薬剤 クラリスロマイシン (クラリス) イトラコナゾール (イトリゾール) コビスタット (スタリビルド) インジナビル硫酸塩エタノール付加物 (クリキシバン) リトナビル (ノービア) テラプレビル (テラビック) ポリコナゾール (プイフェンド) ネルフィナビルメシル酸塩 (ビラセプト) サキナビルメシル酸塩 (インビラーゼ)等 2)中程度のCYP3A阻害作用を有する薬剤 エリスロマイシン (エリスロシン) フルコナゾール (ジフルカン) アタザナビル硫酸塩 (レイアタッツ) シクロスポリン (サンディミュン) アプレピタント (イメンド) ジルチアゼム塩酸塩 (ヘルベッサ)等 3)弱いCYP3A阻害作用を有する薬剤 シロスタゾール (コートリズム) ラニチジン (ザンタック) タクロリムス (グラセプター)等

注1)強い阻害作用を有する薬剤：典型基質のAUCを5倍以上上昇又はクリアランスを1/5以下に減少させると考えられる薬剤

注2)中程度の阻害作用を有する薬剤：典型基質のAUCを2倍以上5倍未満に上昇又はクリアランスを1/5から1/2以下に減少させると考えられる薬剤

注3)弱い阻害作用を有する薬剤：典型基質のAUCを1.25倍以上2倍未満に上昇又はクリアランスを1/2から1/1.25以下に減少させると考えられる薬剤

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

〈CYP2D6の活性が通常の患者 (EM)で軽度肝機能障害 (Child-pugh分類A)がある患者〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度以上のCYP2D6阻害作用を有する薬剤 [2.2.1、9.3.3参照]	併用により本剤の血中濃度が上昇することによりQT延長等を生じるおそれがある。	これらの薬剤のCYP2D6阻害作用により本剤の代謝が阻害される。
弱いCYP2D6阻害作用を有する薬剤と中程度以上のCYP3A阻害作用を有する薬剤の両方を併用 [2.2.1、9.3.3参照]		これらの薬剤のCYP2D6及びCYP3A阻害作用により本剤の代謝が阻害される。
クラスIa抗不整脈薬 キニジン、プロカインアミド等 クラスIII抗不整脈薬 アミオダロン、ソタロール等 ベプリジル塩酸塩 [2.4参照]	併用によりQT延長等を生じるおそれがある。	併用によりQT延長作用が相加的に増強すると考えられる。

10. 相互作用

〈CYP2D6の活性が通常の患者 (EM)で肝機能が正常な患者〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度以上のCYP2D6阻害作用を有する薬剤と中程度以上のCYP3A阻害作用を有する薬剤の両方を併用 [2.2.1、16.7.5参照]	併用により本剤の血中濃度が上昇することによりQT延長等を生じるおそれがある。	これらの薬剤のCYP2D6及びCYP3A阻害作用により本剤の代謝が阻害される。
クラスIa抗不整脈薬 キニジン、プロカインアミド等 クラスIII抗不整脈薬 アミオダロン、ソタロール等 ペプリジル塩酸塩 [2.4参照]	併用によりQT延長等を生じるおそれがある。	併用によりQT延長作用が相加的に増強すると考えられる。

〈CYP2D6の活性が低い患者 (IM)〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度以上のCYP3A阻害作用を有する薬剤 [2.2.2、16.7.5参照]	併用により本剤の血中濃度が上昇することによりQT延長等を生じるおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により本剤の代謝が阻害される。
クラスIa抗不整脈薬 キニジン、プロカインアミド等 クラスIII抗不整脈薬 アミオダロン、ソタロール等 ペプリジル塩酸塩 [2.4参照]	併用によりQT延長等を生じるおそれがある。	併用によりQT延長作用が相加的に増強すると考えられる。

〈CYP2D6の活性が欠損している患者 (PM)〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度以上のCYP3A阻害作用を有する薬剤 [2.2.3、16.7.5参照]	併用により本剤の血中濃度が上昇することによりQT延長等を生じるおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により本剤の代謝が阻害される。
クラスIa抗不整脈薬 キニジン、プロカインアミド等 クラスIII抗不整脈薬 アミオダロン、ソタロール等 ペプリジル塩酸塩 [2.4参照]	併用によりQT延長等を生じるおそれがある。	併用によりQT延長作用が相加的に増強すると考えられる。

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

〈患者全体〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の作用が増強されるおそれがある。本剤の服用中はグレープフルーツジュースを飲用しないよう注意する。	グレープフルーツジュースに含まれる成分がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
CYP3A誘導薬 (リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン等) [16.7.3参照]	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。
セントジョーンズワート	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。本剤の服用中はセントジョーンズワートを摂取しないよう注意する。	セントジョーンズワートの肝代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。
P糖タンパク質の基質薬 (ジゴキシン、コルヒチン、ダビガトラン、フェニトイン等) [16.7.3参照]	本剤の併用によりジゴキシンの血中濃度が上昇することが報告されている。併用する場合は、これらの薬剤の用量に注意すること。	本剤がP糖タンパク質を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

製品情報

10. 相互作用

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2D6の基質薬（メブプロロール、三環系抗うつ剤（ノリトピチリン、アミトリプチリン、イミプラミン）、フェノチアジン系薬剤、クラスIc抗不整脈薬（プロパフェノン、フレカイニド）等） [16.7.3参照]	本剤の併用によりメブプロロールの血中濃度が上昇することが報告されている。併用する場合は、これらの薬剤の用量に注意すること。	本剤がCYP2D6を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

〈CYP2D6の活性が通常（EM）で軽度肝機能障害（Child-pugh分類A）がある患者〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度以上のCYP3A阻害作用を有する薬剤（CYP2D6阻害作用を有する薬剤を併用する場合を除く）	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の作用が増強されるおそれがある。 本剤の用法・用量の調整を行うこと。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
弱いCYP2D6阻害作用を有する薬剤（中程度以上のCYP3A阻害作用を有する薬剤を併用する場合を除く）		これらの薬剤のCYP2D6阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
弱いCYP3A阻害作用を有する薬剤（中程度以上のCYP2D6阻害作用を有する薬剤を併用する場合を除く）		これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

〈CYP2D6の活性が通常（EM）で肝機能が正常な患者〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度以上のCYP2D6阻害作用を有する薬剤（中程度以上のCYP3A阻害作用を有する薬剤を併用する場合を除く）	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の作用が増強されるおそれがある。 本剤の用法・用量の調整を行うこと。	これらの薬剤のCYP2D6阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
中程度以上のCYP3A阻害作用を有する薬剤（中程度以上のCYP2D6阻害作用を有する薬剤を併用する場合を除く）		これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

〈CYP2D6の活性が低い患者（IM）〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度以上のCYP2D6阻害作用を有する薬剤	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の作用が増強されるおそれがある。 本剤の用法・用量の調整を行うこと。	これらの薬剤のCYP2D6阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 失神（1%未満）

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%	頻度不明
消化器		下痢、消化不良、便秘、悪心、上腹部痛、腹痛、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、鼓腸	
精神神経系	頭痛	浮動性めまい	
全身障害		疲労	
筋骨格系		関節痛	
呼吸器			咳嗽

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

動物実験において、ラット雄性生殖能への影響がみられている。

2023年9月改訂（第2版）の電子化された添付文書に基づき作成

臨床成績

「禁忌を含む注意事項等情報」等はP.6～13をご参照ください。

本剤は、日本人ゴーシェ病I型患者10例を含む国際共同第Ⅲ相試験 (EDGE 試験) の中間解析結果に加え、海外で実施された主要な第Ⅲ相試験 (ENGAGE 試験、ENCORE 試験) 及び第Ⅱ相試験の結果を基に申請を行い、承認されました。国内未承認用量の症例が含まれておりますが、承認時評価資料であるため情報を記載させていただきます。

本試験 (ENGAGE 試験) の臨床成績には国内未承認用量 (低用量及び高容量) の症例が含まれております。

海外第Ⅲ相臨床試験 (GZGD02507、ENGAGE 試験)

[未治療ゴーシェ病I型患者を対象とした試験]

海外第Ⅲ相臨床試験 (GZGD02507、ENGAGE 試験: 海外データ)¹⁻³⁾

- 1) 社内資料: 未治療ゴーシェ病I型患者における臨床第Ⅲ相試験 (承認時評価資料)
- 2) Mistry PK, et al.: JAMA 313(7): 695-706, 2015
本論文の著者のうち1名はGenzyme 社 (現 Sanofi 社) の社員である。
- 3) Mistry PK, et al.: Am J Hematol 96(9): 1156-1165, 2021
本論文の著者のうち3名は Sanofi Genzyme 社 (現 Sanofi 社) の社員である。

目的: ゴーシェ病I型患者にサデルガを39週間投与し、有効性及び安全性を検証した。また、長期投与による有効性及び安全性を検討した。

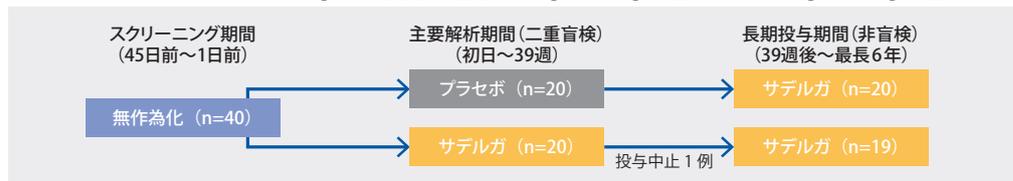
対象: 未治療ゴーシェ病I型患者40例

方法: 主要解析期間では、患者をプラセボ群又はサデルガ群に1:1で無作為化した。サデルガ群に対し初日にサデルガ50mgを単回、2日～4週に50mgを1日2回、その後は39週まで50又は100mg^{*1}を1日2回投与した。また、プラセボ群に対し初日にプラセボを単回、2日～39週に1日2回投与した。長期投与期間では、全ての患者に対しサデルガを投与した。39週後～43週にサデルガ50mgを1日2回、その後は47週まで50又は100mg^{*2}を1日2回、その後は試験終了まで50、100又は150mg^{*3}を1日2回投与した。

^{*1} 2週の Genz-99067 (エリグルスタット酒石酸塩の遊離塩基) の血漿中トラフ値が5ng/mL 以上の場合は50mgを継続し、5ng/mL 未満の場合は100mgへ増量した。

^{*2} 41週の Genz-99067 の血漿中トラフ値が5ng/mL 以上の場合は50mgを継続し、5ng/mL 未満の場合は100mgへ増量した。

^{*3} 45週の Genz-99067 の血漿中トラフ値が5ng/mL 以上の場合は同一用量を継続し、5ng/mL 未満の場合は50mgを100mgへ増量又は100mgを150mgへ増量した。



有効性評価項目: <主要評価項目>

ベースラインから39週時点の脾容積の変化 [検証的な解析項目]

<副次評価項目>

ベースラインから39週時点のヘモグロビン値、肝容積及び血小板数の変化、並びに39週間のサデルガ投与による脾容積、ヘモグロビン値、肝容積及び血小板数の患者内変化

<三次評価項目及び探索的評価項目>

ベースラインから39週時点の総骨髄負荷 (BMB: bone marrow burden) スコアの変化量など

<長期投与の有効性評価項目>

脾容積、ヘモグロビン値、肝容積、血小板数、治療目標の達成 (脾容積、ヘモグロビン値、肝容積及び血小板数)、骨密度 (腰椎 Tスコア、大腿骨 Tスコア、腰椎 Zスコア及び大腿骨 Zスコア)、バイオマーカー (グルコシルセラミド、グルコシルスフィンゴシン、GM3、キトトリオンダーゼ活性、MIP-1βなど) など

6. 用法及び用量

通常、CYP2D6 Extensive Metabolizer 及び Intermediate Metabolizer の成人にはエリグルスタット酒石酸塩として1回100mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

海外第Ⅲ相 臨床試験 (GZGD02507、 ENGAGE試験)

安全性評価項目：有害事象、重篤な有害事象など

解析計画：有効性は最大の解析対象集団 (FAS) を対象に有意水準両側5%で解析し、欠損値はLOCF法で補完した。FASは、治験薬 (プラセボ又はサデルガ) を1回以上投与された患者集団とし、ITT集団に相当した。主要評価項目はANCOVAモデルを用いて解析した。副次評価項目は、閉検定手順 (順序：ヘモグロビン値、肝容積、血小板数) に従い、ANCOVAモデルを用いて解析した。なお、患者内変化の解析は正規分布データを対応のあるt検定、非正規分布データをWilcoxonの符号順位検定で解析した。三次評価項目及び探索的評価項目はANCOVAモデルを用いて解析した。

長期投与の有効性評価項目は記述統計量を適宜要約した。

安全性は安全性解析対象集団 (FASに相当) を対象に解析し、有害事象、重篤な有害事象などを投与群別に要約した。

患者背景 (FAS) :

	サデルガ群 (n=20)	プラセボ群 (n=20)		サデルガ群 (n=20)	プラセボ群 (n=20)	
性別 男性	8(40)	12(60)	CYP2D6 表現型			
性別 女性	12(60)	8(40)		PM	0	0
人種 白人	19(95)	20(100)		IM	1(5)	2(10)
人種 アジア人	1(5)	0		EM	18(90)	18(90)
ユダヤ人	3(15)	8(40)		URM	1(5)	0
年齢*	31.6歳 (16.6~62.9歳)	32.1歳 (16.1~59.3歳)	例数 (%)			

例数 (%)

※ 平均値 (範囲)

PM : Poor Metabolizer

IM : Intermediate Metabolizer

EM : Extensive Metabolizer

URM : Ultra Rapid Metabolizer

39週時点の脾容積の変化 (主要評価項目) [検証的な解析結果]、 並びにヘモグロビン値、肝容積及び血小板数の変化 (副次評価項目)

ベースラインから39週時点の脾容積の変化率 (最小二乗平均) はサデルガ群で -27.77% であり、プラセボ群の +2.26% と比較して優越性が検証された ($p < 0.0001$ 検証的解析による p 値、ANCOVA)。

ベースラインから39週時点のヘモグロビン値の変化量 (最小二乗平均) はサデルガ群で +0.69g/dL であり、プラセボ群の -0.54g/dL と比較して有意な改善が認められた ($p = 0.0006$ 多重比較法における p 値、ANCOVA)。

肝容積の変化率 (最小二乗平均) はサデルガ群で -5.20% であり、プラセボ群の +1.44% と比較して有意な改善が認められた ($p = 0.0072$ 多重比較法における p 値、ANCOVA)。

血小板数の変化率 (最小二乗平均) はサデルガ群で +32.00% であり、プラセボ群の -9.06% と比較して有意な改善が認められた ($p < 0.0001$ 多重比較法における p 値、ANCOVA)。

● 39週時点の脾容積、ヘモグロビン値、肝容積、血小板数の変化 (FAS)

ベースラインから 39週時点の変化率 (%)	サデルガ群 (n=20)	プラセボ群 (n=20)	群間差 サデルガ-プラセボ
			最小二乗平均 [両側95%CI] (p 値)
脾容積 (MN)	-27.77	+2.26	-30.03[-36.82, -23.24] ($p < 0.0001$ 検証的解析による p 値)
ヘモグロビン値 (g/dL) *	+0.69	-0.54	+1.22[0.57, 1.88] ($p = 0.0006$ 多重調整法における p 値)
肝容積 (MN)	-5.20	+1.44	-6.64[-11.37, -1.91] ($p = 0.0072$ 多重調整法における p 値)
血小板数 ($10^9/L$)	+32.00	-9.06	+41.06[23.95, 58.17] ($p < 0.0001$ 多重調整法における p 値)

※ 変化量

MN : 正常値に対する倍数

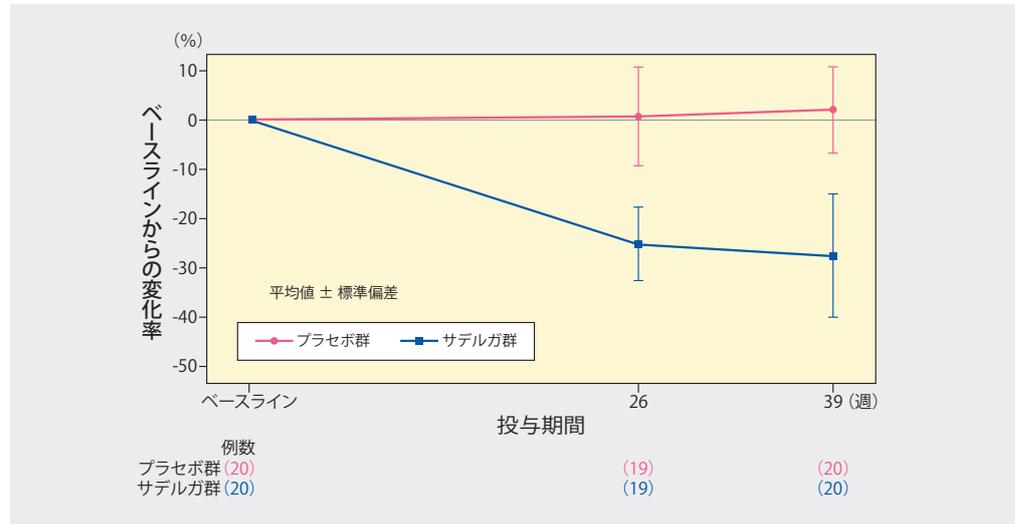
ANCOVA [共変量 : 投与群、ベースラインの脾重症度及びベースライン値 (副次評価項目のみ)]
(39週時点の評価より前に試験を中止した本剤群の1例にLOCF法を用いた)

臨床成績

海外第Ⅲ相
臨床試験
(GZGD02507、
ENGAGE試験)

脾容積の変化率の推移

●39週時点までの脾容積 (MN) の変化率の推移



39週間のサデルガ投与による脾容積、ヘモグロビン値、肝容積及び血小板数の患者内変化 (副次評価項目)

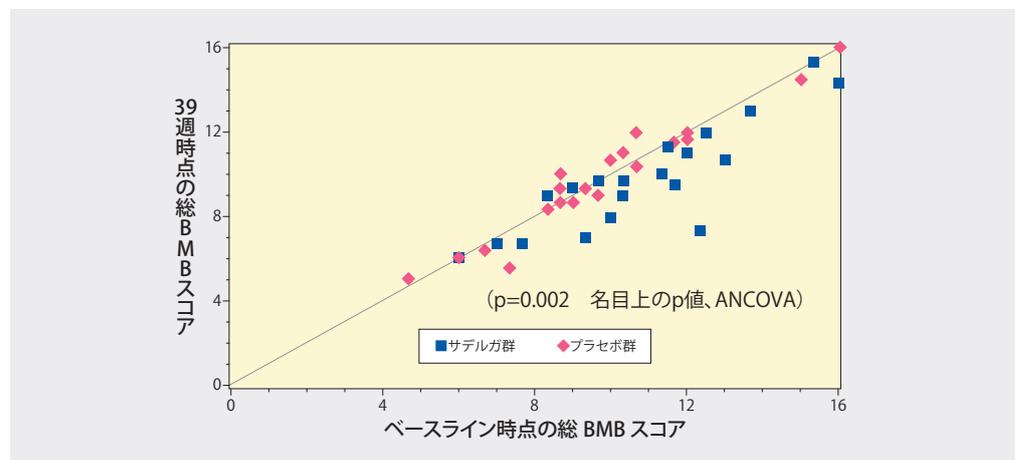
39週間のサデルガ投与による脾容積の変化率 (平均値)は-28.99%、ヘモグロビン値の変化量 (平均値)は+0.9g/dL、肝容積の変化率 (平均値)は-5.06%、血小板数の変化率 (平均値)は+29.77%であり、いずれも有意な改善が認められた (それぞれ $p < 0.0001$ 、 $p = 0.0003$ 、 $p = 0.0017$ 、 $p < 0.0001$ いずれも名目上の p 値)。

正規分布データは対応のある t 検定、非正規分布データはWilcoxonの符号順位検定

総BMBスコア分布 (三次評価項目及び探索的評価項目)

ベースライン時点の総BMBスコア (平均値±標準偏差)はサデルガ群で 10.9 ± 2.6 、プラセボ群で 9.8 ± 2.8 であり、全ての患者で中等症又は重症の骨髄浸潤が認められた。ベースラインから39週時点の総BMBスコアの変化量 [最小二乗平均 (95%CI)]はサデルガ群で $-1.1 (-1.5, -0.6)$ であり、プラセボ群の $0.0 (-0.5, 0.5)$ と比較して有意な改善が認められた ($p = 0.002$ 名目上の p 値、ANCOVA)。

●ベースライン及び39週時点の総BMBスコア分布

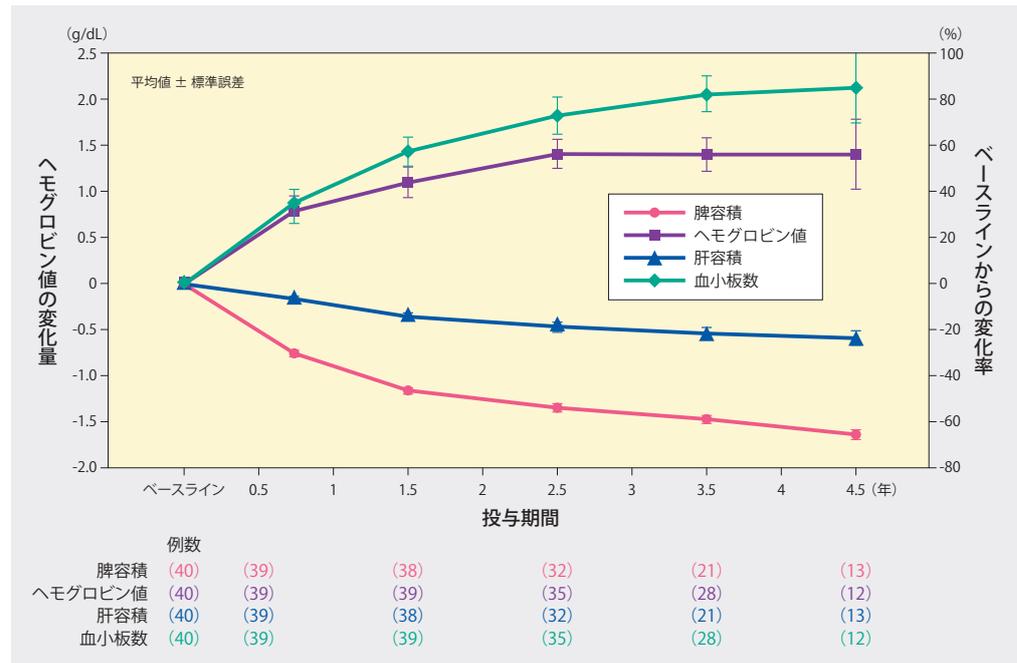


ANCOVA (共変量: 投与群、ベースラインの脾重症度及びベースライン値)

4.5年時点までの脾容積、ヘモグロビン値、肝容積及び血小板数の変化(長期投与の有効性評価項目)

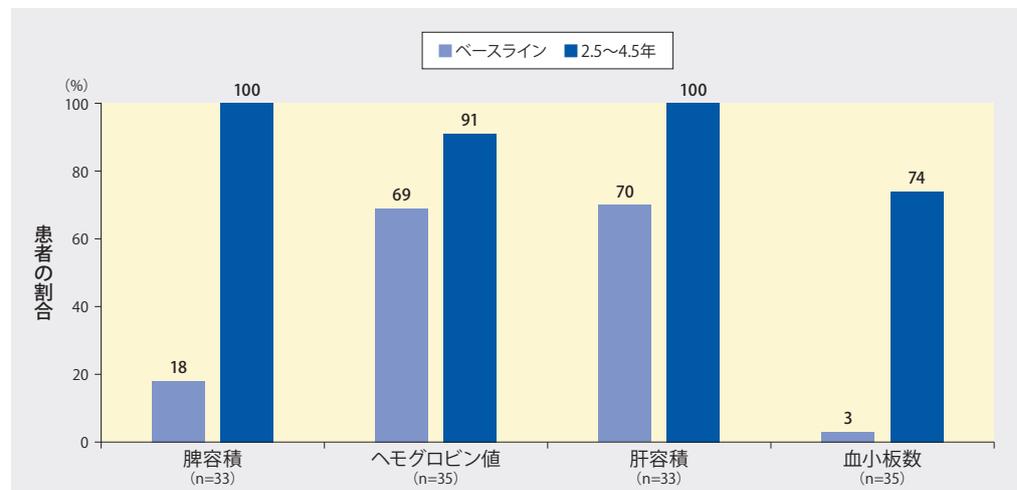
ベースラインから4.5年時点の脾容積、肝容積及び血小板数の変化率(平均値)はそれぞれ-66%、-23%及び+87%であった。また、ベースラインから4.5年時点のヘモグロビン値の変化量(平均値)は+1.4g/dLであった。

●4.5年時点までの脾容積、ヘモグロビン値、肝容積及び血小板数の変化率又は変化量の推移



2.5~4.5年時点の治療目標の達成(長期投与の有効性評価項目)

●2.5~4.5年時点の脾容積、ヘモグロビン値、肝容積及び血小板数の治療目標*を達成した患者の割合



※ 各項目の治療目標は次の通りである。

・脾容積：ベースライン値から50%以上の減少又は8MN以下

・ヘモグロビン値：11g/dL以上(女性)又は12g/dL以上(男性)

・肝容積：ベースライン値から30%以上の減少又は1.5MN以下

・血小板数： $120 \times 10^9/L$ 以上(ベースライン値： $60 \times 10^9/L$ 以上)又は2倍増(ベースライン値： $60 \times 10^9/L$ 未満)

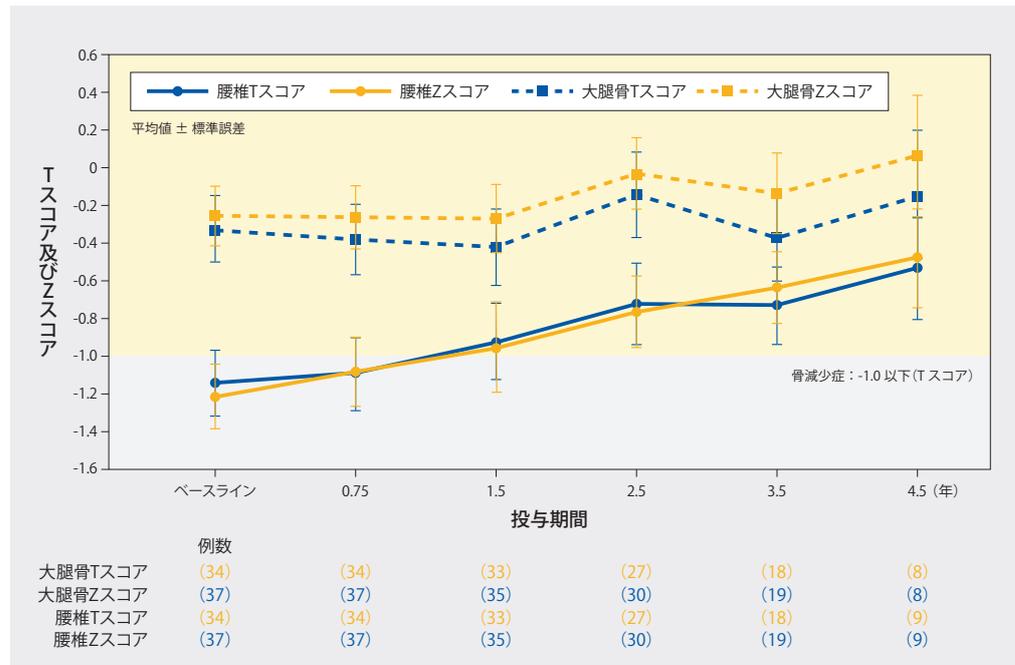
臨床成績

海外第Ⅲ相 臨床試験 (GZGD02507、 ENGAGE試験)

4.5年時点までの骨密度の変化 (長期投与の有効性評価項目)

腰椎Tスコア (平均値)はベースライン時点で-1.07であり骨減少症の範囲 (-1.0以下)内であったが、4.5年時点では-0.53まで増加した。

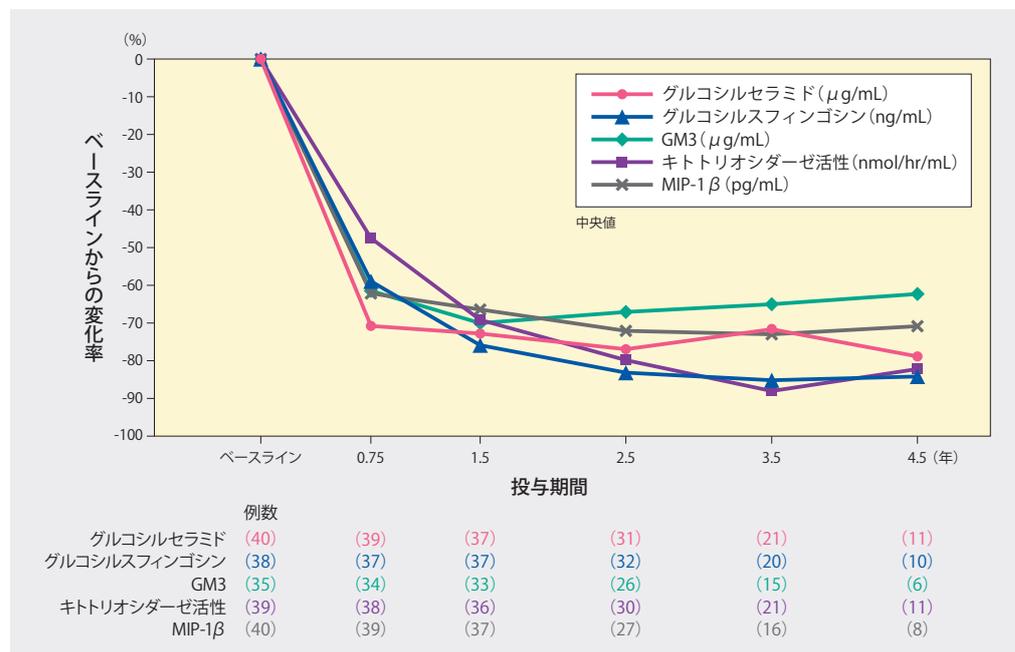
●4.5年時点までの骨密度 (Tスコア及びZスコア)の推移



4.5年時点までのバイオマーカーの変化 (長期投与の有効性評価項目)

ベースラインから4.5年時点のグルコシルセラミド、グルコシルスフィンゴシン、GM3、キトトリオンダーゼ活性及びMIP-1βの変化率 (中央値)はそれぞれ-79%、-84%、-62%、-82%、-71%であった。

●4.5年時点までのバイオマーカーの変化率の推移



主要解析期間における安全性

39週時点までに有害事象はサデルガ群で90.0% (18/20例)、プラセボ群で70.0% (14/20例)に認められた。主な有害事象はサデルガ群で関節痛が9例 (45.0%)、頭痛が8例 (40.0%)、鼻咽頭炎及び下痢が各3例 (15.0%)であり、プラセボ群で頭痛が6例 (30.0%)、上気道感染及び下痢が各4例 (20.0%)、歯痛及び挫傷が各3例 (15.0%)であった。重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡例は報告されなかった。

39週時点までに副作用はサデルガ群で40.0% (8/20例)、プラセボ群で45.0% (9/20例)に認められた。主な副作用はサデルガ群で下痢及び鼓腸が各2例 (10.0%)であり、プラセボ群で下痢が4例 (20.0%)、頭痛が3例 (15.0%)、腹痛、浮動性めまい及びそう痒症が各2例 (10.0%)であった。

長期投与期間における安全性

最長6年時点までに有害事象は90.0% (36/40例)に認められ、主な有害事象の記載はなかった。重篤な有害事象は5例 (房室ブロック及び非持続性心室頻拍が1例、虫垂炎が1例、急性虫垂炎が1例、胆道疝痛が1例、並びに変形性関節症が1例)が報告された。投与中止に至った有害事象及び死亡例は報告されなかった。

最長6年時点までに副作用は55.0% (22/40例)に認められ、主な副作用は頭痛が4例 (10.0%)、腹部膨満及び消化不良が各3例 (7.5%)であった。重篤な副作用は1例 (房室ブロックが1例)が報告された。

臨床成績

本試験（海外第Ⅱ相臨床試験）の臨床成績には国内未承認用量（低用量及び高用量）の症例が含まれております。

海外第Ⅱ相臨床試験 (GZGD00304試験)

[未治療ゴーシェ病Ⅰ型患者を対象とした試験]

海外第Ⅱ相臨床試験 (GZGD00304試験：海外データ)⁴⁻⁶⁾

- 4) 社内資料：未治療ゴーシェ病Ⅰ型患者における臨床第Ⅱ相試験（承認時評価資料）
5) Lukina E, et al.: Blood 116(6): 893-899, 2010
本論文の著者のうち5名はGenzyme社（現Sanofi社）の社員である。
6) Lukina E, et al.: Am J Hematol 94(1): 29-38, 2019
本論文の著者のうち4名はGenzyme社（現Sanofi社）の社員である。

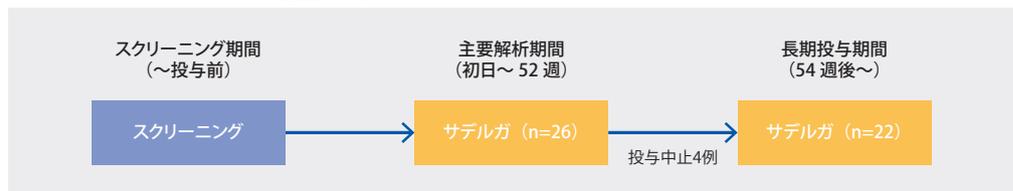
目的： ゴーシェ病Ⅰ型患者にサデルガを1日2回52週間投与し、有効性及び安全性を検討した。また、長期投与による有効性及び安全性を評価した。

対象： ゴーシェ病Ⅰ型患者26例

方法： 主要解析期間では、初日にサデルガ50mgを単回、2～19日に50mgを1日2回、その後は52週まで50又は100mg^{*1}を1日2回投与した。長期投与期間では、50、100又は150mg^{*2}を1日2回投与した。

^{*1} 10日のGenz-99067（エリグルスタット酒石酸塩の遊離塩基）の血漿中トラフ値が5ng/mL以上の場合には50mgを継続し、5ng/mL未満の場合には100mgへ増量した。

^{*2} 24ヵ月以上100mgを継続し、有効性基準を満たさなかった場合は150mgへ増量した。



有効性評価項目： <主要評価項目>

52週時点のヘモグロビン値、血小板数及び脾容積の改善、並びに臨床的に意義のある反応（ヘモグロビン値、血小板数及び脾容積に基づく複合評価項目）

<長期投与の有効性評価項目>

治療目標の達成（ヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積）、ヘモグロビン値、血小板数、脾容積、肝容積、骨髓浸潤、骨密度（大腿骨Tスコア及び腰椎Tスコア）、バイオマーカー [グルコシルセラミド、グルコシルスフィンゴシン、キトトリオンダーゼ活性、ケモカインリガンド（CCL）18など] など

安全性評価項目： 有害事象、重篤な有害事象など

解析計画： 有効性はFASを対象に解析した。FASは、サデルガを1回以上投与された患者集団とした。

主要評価項目は達成した患者の割合を算出した。なお、複合評価項目は正確な95%CIをともに算出した。

長期投与の有効性評価項目は記述統計量を適宜要約した。なお、8年時点のヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積は重症度別に要約した。

安全性は安全性解析対象集団(FASに相当)を対象に解析し、有害事象、重篤な有害事象などを要約した。

6. 用法及び用量

通常、CYP2D6 Extensive Metabolizer及びIntermediate Metabolizerの成人にはエリグルスタット酒石酸塩として1回100mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

海外第Ⅱ相 臨床試験 (GZGD00304試験)

患者背景 (FAS) :

	サデルガ群 (n=26)
性別 男性	10(38)
性別 女性	16(62)
人種 白人	16(62)
人種 その他	10(38)
ユダヤ人	7(27)
年齢*	34.47歳 (18.6~60.3歳)
CYP2D6表現型	
PM	1(4)
IM	0
EM	25(96)
URM	0

例数 (%)

※ 平均値 (範囲)

PM : Poor Metabolizer

IM : Intermediate Metabolizer

EM : Extensive Metabolizer

URM : Ultra Rapid Metabolizer

52週時点のヘモグロビン値、血小板数及び脾容積の改善、並びに臨床的に意義のある反応 (主要評価項目)

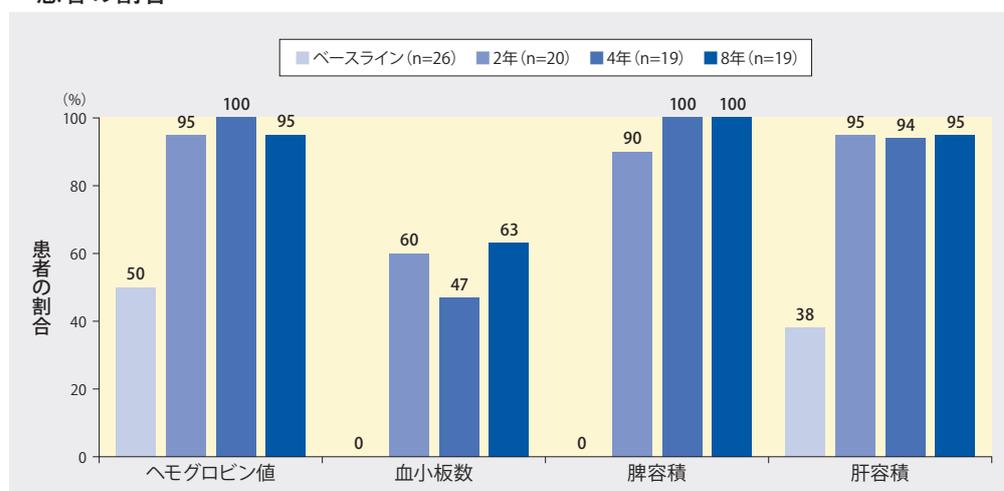
52週時点で臨床的に意義のある反応^{*}を示した患者の割合は76.9%(20/26例)[95%CI: 58%, 89%]であった。また、ヘモグロビン値、血小板数及び脾容積の改善を達成した患者の割合はそれぞれ90.0%(9/10例)、68.0%(17/25例)及び84.6%(22/26例)であった。

※ 以下の3項目のうち2項目を満たした場合、臨床的に意義のある反応を示したこととした。また、各項目の改善の達成についても同様の基準を用いた。

- ・ヘモグロビン値の改善：ベースライン時点で異常値であった場合、ベースライン値から0.5g/dL以上の増加
- ・血小板数の改善：ベースライン値から15%以上の増加
- ・脾容積の改善：ベースライン値から15%以上の減少

8年時点までの治療目標の達成 (長期投与の有効性評価項目)

●8年時点までのヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積の治療目標^{*}を達成した患者の割合



※ 各項目の治療目標は次の通りである。

- ・ヘモグロビン値：11g/dL以上 (女性)又は12g/dL以上 (男性)
- ・血小板数： $120 \times 10^9/L$ 以上 (ベースライン値： $60 \times 10^9/L$ 以上)又は2倍増 (ベースライン値： $60 \times 10^9/L$ 未満)
- ・脾容積：ベースライン値から50%以上の減少又は8MN以下
- ・肝容積：ベースライン値から30%以上の減少又は1.5MN以下

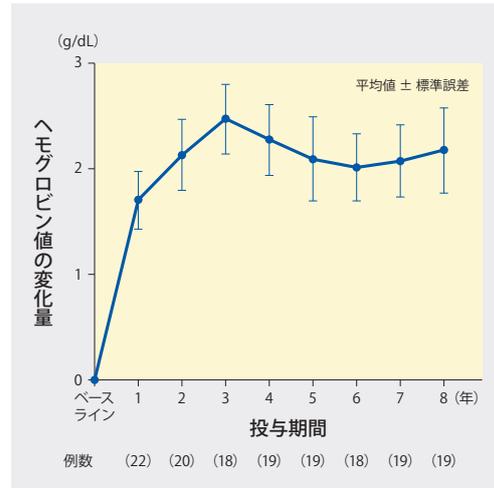
臨床成績

海外第Ⅱ相 臨床試験 (GZGD00304試験)

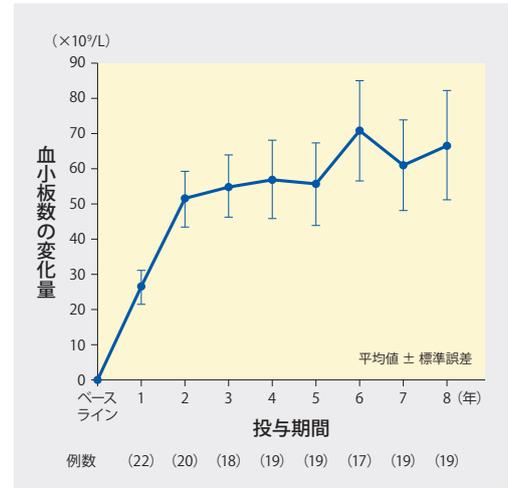
8年時点までのヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積の変化量（長期投与の有効性評価項目）

ベースラインから8年時点のヘモグロビン値の変化量（平均値±標準偏差）は $+2.2 \pm 1.7$ g/dLであった。また、ベースラインから8年時点の血小板数、脾容積及び肝容積の変化率（平均値）はそれぞれ+113%、-69%及び-34%であった。

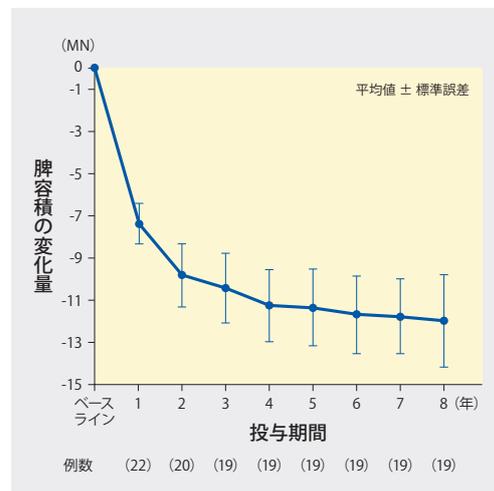
●8年時点までのヘモグロビン値の変化量の推移



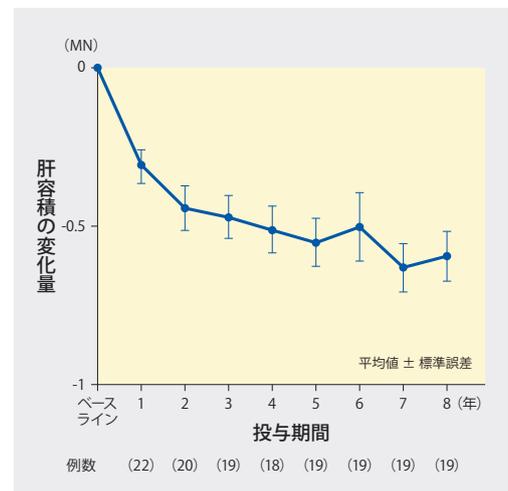
●8年時点までの血小板数の変化量の推移



●8年時点までの脾容積の変化量の推移



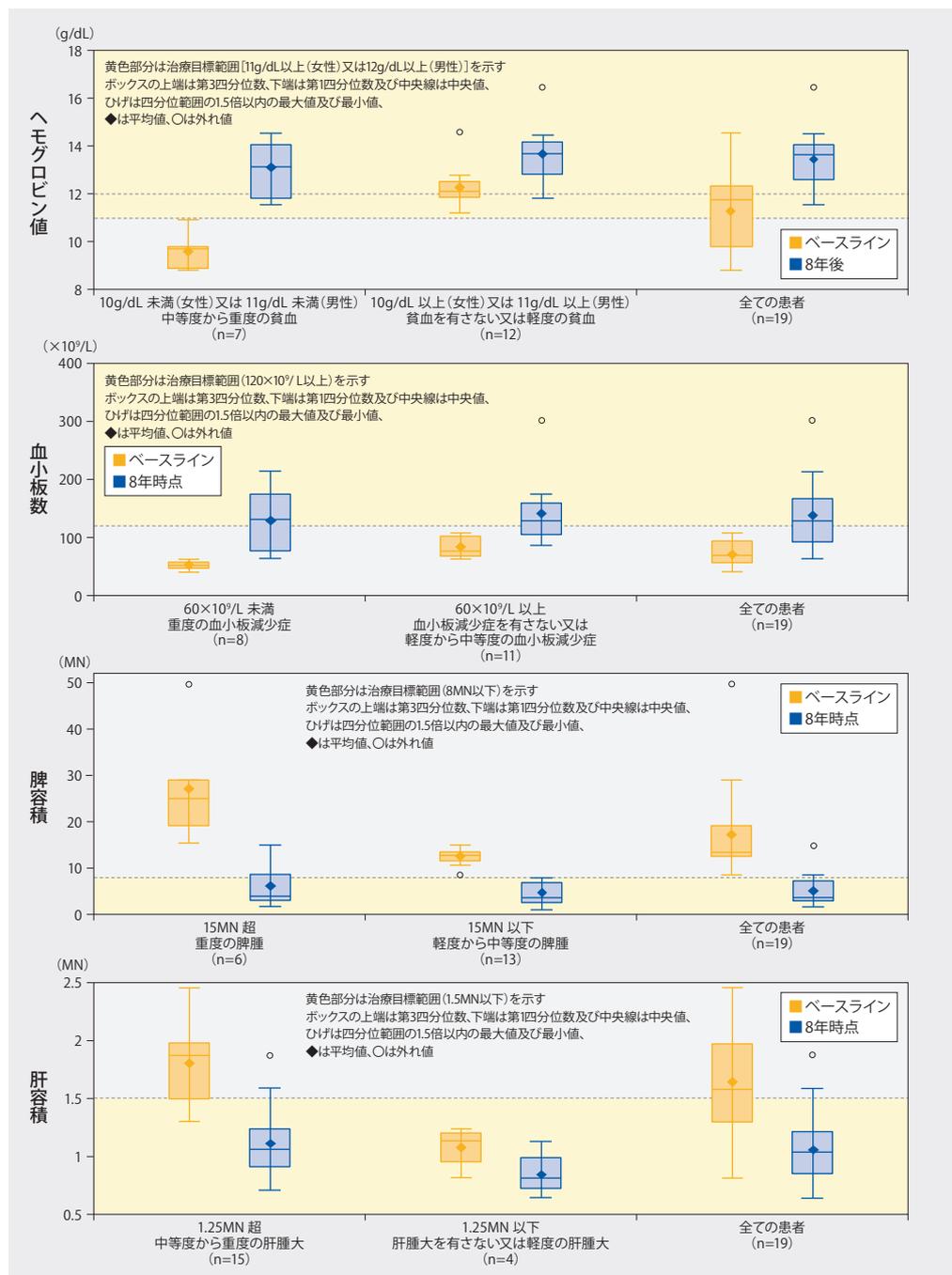
●8年時点までの肝容積の変化量の推移



重症度別のヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積（長期投与の有効性評価項目）[サブグループ解析]

ベースラインから8年時点のヘモグロビン値の変化量（平均値）は中等度から重度の貧血を有していた患者で3.5g/dL、貧血を有さない又は軽度の患者で1.4g/dLであった。ベースラインから8年時点の血小板数の変化率（平均値）は重度の血小板減少症を有していた患者で+164%、血小板減少症を有さない又は軽度から中等度の患者で+75%であった。ベースラインから8年時点の脾容積の変化率（平均値）は重度の脾腫を有していた患者で-80%、軽度から中等度の患者で-63%であった。ベースラインから8年時点の肝容積の変化率（平均値）は中等度から重度の肝腫大を有していた患者で-37%、肝腫大を有さない又は軽度の患者で-22%であった。

●ベースライン及び8年時点の重症度別のヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積



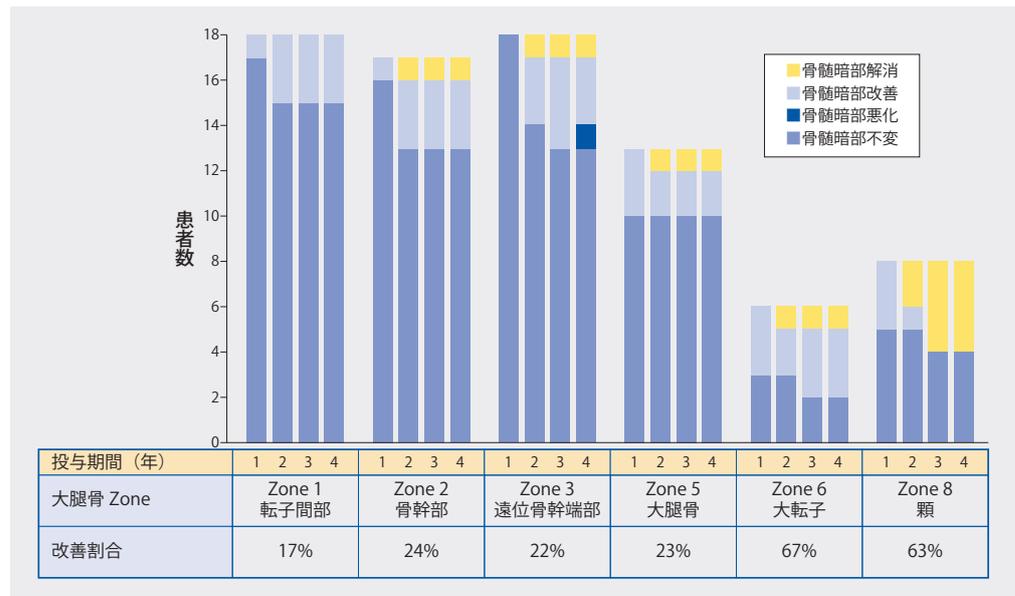
臨床成績

海外第Ⅱ相 臨床試験 (GZGD00304試験)

4年時点までの骨髄浸潤の変化⁷⁾(長期投与の有効性評価項目)

ベースライン時点で95% (18/19例)に大腿骨の骨髄暗部が認められていたが、4年時点で10例 (56%)が1~6つの領域で改善を示し、残りの8例 (44%)は安定を維持した。疾患経過の後期に浸潤がみられる部位 [大転子 (Zone6)及び顆 (Zone8)]で改善する割合が最も高かった。

●4年時点までの大腿骨の骨髄暗部の推移

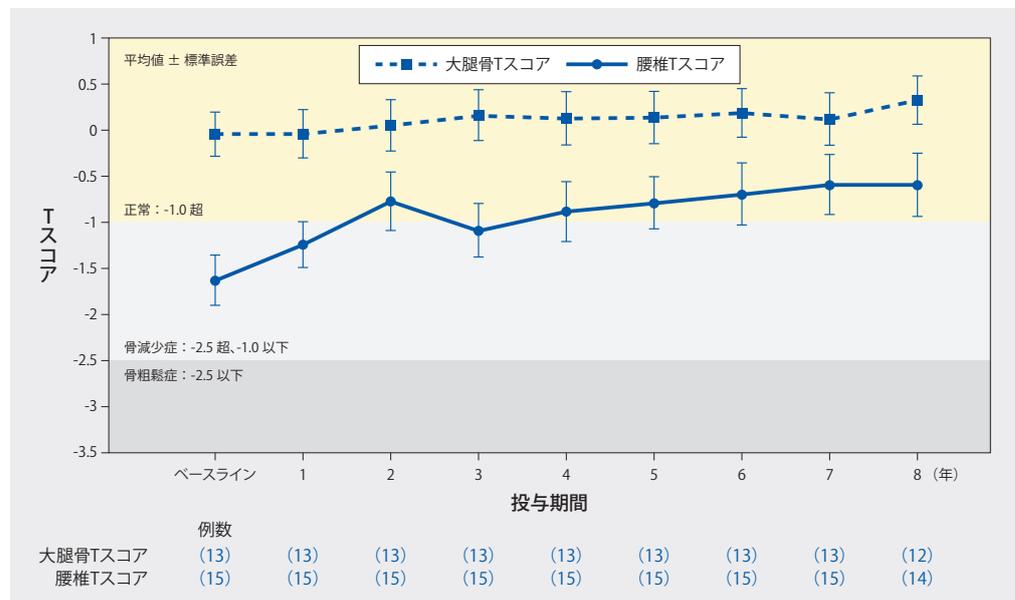


7) Kamath RS, et al.: Skeletal Radiol 43(10): 1353-1360, 2014(承認時評価資料)
本論文の著者のうち4名はGenzyme社(現Sanofi社)の社員である。

8年時点までの骨密度の変化(長期投与の有効性評価項目)

大腿骨Tスコア及び腰椎Tスコアのベースラインから8年時点の変化量(平均値)はそれぞれ+0.21及び+0.96であった。

●8年時点までの大腿骨Tスコア及び腰椎Tスコアの推移

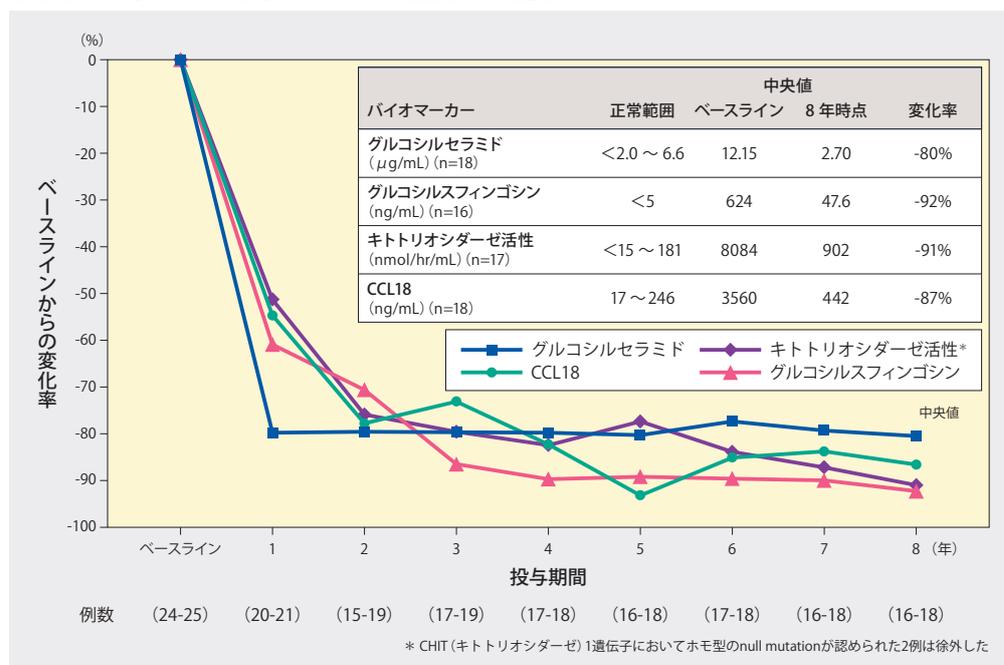


海外第Ⅱ相 臨床試験 (GZGD00304試験)

8年時点までのバイオマーカーの変化(長期投与の有効性評価項目)

ベースラインから8年時点のグルコシルセラミド、グルコシルスフィンゴシン、キトトリオンダーゼ活性及びCCL18の変化率(中央値)はそれぞれ-80%、-92%、-91%及び-87%であった。

●8年時点までのバイオマーカーの変化率の推移



主要解析期間における安全性

52週時点までに有害事象は88.5% (23/26例)に認められ、主な有害事象はウイルス感染が6例 (23.1%)、上気道感染及び尿路感染が各4例 (15.4%)であった。重篤な有害事象は3例 (心室性頻脈が1例、自然流産及び妊娠時の母体の曝露が1例、並びに妊娠時の母体の曝露が1例)、投与中止に至った有害事象は3例 (心室性頻脈が2例、並びに骨壊死が1例)が報告された。死亡例は報告されなかった。

52週時点までに副作用は30.8% (8/26例)に認められ、主な副作用は腹痛、下痢及び神経伝導検査異常が各2例 (7.7%)であった。重篤な副作用は1例 (心室性頻脈が1例)、投与中止に至った副作用は1例 (心室性頻脈が1例)が報告された。

長期投与期間における安全性

8年時点までに有害事象は100% (26/26例)に認められ、主な有害事象の記載はなかった。52週時点から8年時点までに重篤な有害事象は2例 (卵巣嚢腫破裂が1例、並びに鼠径ヘルニア及び胆嚢炎が1例)が報告された。52週時点から8年時点までに投与中止に至った有害事象及び死亡例は報告されなかった。

8年時点までに副作用は38.5% (10/26例)に認められ、主な副作用は腹痛、下痢及び神経伝導検査異常が各2例 (7.7%)であった。52週時点から8年時点までに重篤な副作用は報告されなかった。

臨床成績

本試験 (ENCORE 試験) の臨床成績には国内未承認用量 (低用量及び高用量) の症例が含まれております。

海外第Ⅲ相臨床試験 (GZGD02607, ENCORE 試験)

[酵素補充療法から切り替えたゴーシェ病I型患者を対象とした試験]

海外第Ⅲ相臨床試験 (GZGD02607, ENCORE 試験: 海外データ)⁸⁻¹⁰⁾

- 8) 社内資料: 酵素補充療法からの切り替えゴーシェ病I型患者における海外臨床第Ⅲ相試験 (承認時評価資料)
 9) Cox TM, et al.: Lancet 385(9985): 2355-2362, 2015
 本論文の著者のうち3名は Genzyme 社 (現 Sanofi 社) の社員である。
 10) Cox TM, et al.: Blood 129(17): 2375-2383, 2017
 本論文の著者のうち4名は Genzyme 社 (現 Sanofi 社) の社員である。

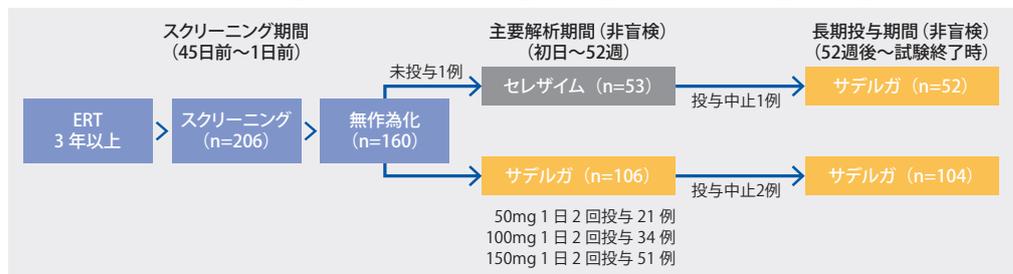
目的: ERTの治療目標を達成したゴーシェ病I型患者にサデルガを52週間投与したときの有効性及び安全性をセレザイム (一般名: イミグルセラーゼ) と比較検討した。また、長期投与による有効性及び安全性を評価した。

対象: ERTを3年以上受けたゴーシェ病I型患者159例

対方: 主要解析期間では、患者をサデルガ群又はセレザイム群に2:1で無作為化した。サデルガ群に対し初日~4週にサデルガ50mgを1日2回、4~8週に50又は100mg^{*1)}を1日2回、その後は52週まで50、100又は150mg^{*2)}を1日2回投与した。また、セレザイム群に対し組み入れ前と同じ用量のセレザイムを52週まで隔週1回点滴静脈内投与した。

長期投与期間では、全ての患者に対しサデルガを投与した。サデルガ群は主要解析期間の用法及び用量を継続した。また、セレザイム群に対し52週後~56週にサデルガ50mgを1日2回、56~60週に50又は100mg^{*3)}を1日2回、その後は50、100又は150mg^{*4)}を1日2回投与した。

*1 2週の Genz-99067 (エリグルスタット酒石酸塩の遊離塩基) の血漿中トラフ値が 5ng/mL 以上の場合は50mgを継続し、5ng/mL 未満の場合は100mgへ増量した。
 *2 6週の Genz-99067 の血漿中トラフ値が5ng/mL 以上の場合は同一用量を継続し、5ng/mL 未満の場合は50mgを100mgへ増量又は100mgを150mgへ増量した。
 *3 54週の Genz-99067 の血漿中トラフ値が5ng/mL 以上の場合は50mgを継続し、5ng/mL 未満の場合は100mgへ増量した。
 *4 58週の Genz-99067 の血漿中トラフ値が5ng/mL 以上の場合は同一用量を継続し、5ng/mL 未満の場合は50mgを100mgへ増量又は100mgを150mgへ増量した。



有効性評価項目: <主要評価項目>

52週時点の安定性の維持 (ヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積に基づく複合評価項目)[検証的な解析項目]

FDA 推奨有効性評価項目: ベースラインから52週時点の脾容積の変化率 <副次評価項目>

ベースラインから52週時点のヘモグロビン値、血小板数、脾容積、肝容積及び骨密度 (腰椎 T スコアなど) の変化

<三次評価項目>

ベースラインから52週時の総 BMB スコアの変化など

<長期投与の有効性評価項目>

ヘモグロビン値、血小板数、脾容積、肝容積、骨密度 (腰椎 Z スコア、大腿骨 Z スコアなど)、安定性の維持、バイオマーカー (キトリオシダーゼ活性、グルコシルセラミド、GM3、セラミド、スフィンゴミエリン、MIP-1β など) など

安全性評価項目: 有害事象、重篤な有害事象など

6. 用法及び用量

通常、CYP2D6 Extensive Metabolizer 及び Intermediate Metabolizer の成人にはエリグルスタット酒石酸塩として1回100mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

解析計画: 有効性の主要評価項目及び副次評価項目は治験実施計画書に適合した集団 (PPS) を対象に解析した。PPSはFAS [治験薬 (サデルガ又はセレザイム) を1回以上投与された患者集団] のうち主要解析期間に80%以上の服薬率を示し、統計解析計画書 (SAP) に定義した有効性の評価の妨げとなる重大な逸脱が認められず、ゴーシェ病以外の医学的に確定された病因による血液学的検査値の低下を示さなかった患者集団とした。主要評価項目である52週時点の安定性の維持は達成した患者の割合及びその割合の正確な95%CIを投与群別に算出した。また、群間差を95%CIとともに算出し、95%CIの下限値が-25%の非劣性マージン内であればサデルガ投与はセレザイム投与に対して非劣性であることとした。なお、構成する各項目 (ヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積) について、安定性の維持を達成した患者の割合及びその正確な95%CIを投与群別に要約した。また、FDA推奨有効性評価項目は群間差を両側95%CIとともに算出し、95%CIの上限値が15%の非劣性マージン内であればサデルガ投与はセレザイム投与に対して非劣性であることとした。副次評価項目及び三次評価項目は記述統計量を投与群別に適宜要約した。また、副次評価項目はANCOVAを用いて解析した。なお、変化率を解析した評価項目には自然対数の差を用いた。統計検定は有意水準5%で実施した。

長期投与の有効性評価項目は記述統計量を適宜要約した。なお、安定性の維持は達成した患者の割合を算出した。

安全性は安全性解析対象集団 (FASに相当) を対象に解析し、有害事象、重篤な有害事象などを投与群別に要約した。

患者背景 (PPS) :

	サデルガ群 (n=99)	セレザイム群 (n=47)		サデルガ群 (n=99)	セレザイム群 (n=47)
性別			CYP2D6		
男性	43(43)	21(45)	表現型		
女性	56(57)	26(55)	PM	4(4)	2(4)
人種			IM	10(10)	8(17)
白人	91(92)	45(96)	EM	79(80)	33(70)
アジア人	1(1)	0	URM	4(4)	1(2)
その他	1(1)	0	不明	2(2)	2(4)
黒人又は アフリカ系アメ リカ人	6(6)	2(4)	例数 (%)		
ユダヤ人	25(25)	13(28)	※ 平均値 (範囲)		
年齢*	37.2歳 (18.1~69.3歳)	38.6歳 (18.2~66.2歳)	PM : Poor Metabolizer		
			IM : Intermediate Metabolizer		
			EM : Extensive Metabolizer		
			URM : Ultra Rapid Metabolizer		

52週時点の安定性の維持及び脾容積の変化率 (主要評価項目) [検証的な解析結果]

52週時点の安定性の維持 (ヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積に基づく複合評価項目) を達成した^{*}患者の割合はサデルガ群で83.8% (83/99例)、セレザイム群で93.6% (44/47例)であった。群間差の両側95%CIの下限値 (-18.6%)は事前に規定した非劣性マージン-25%の範囲内であり、サデルガはセレザイムに対して非劣性であることが検証された。

52週時点で複合評価項目を構成する各項目について安定性の維持を達成した^{*}患者の割合は、サデルガ群及びセレザイム群でそれぞれヘモグロビン値は94.9% (94/99例)及び100% (47/47例)、血小板数は92.9% (92/99例)及び100% (47/47例)、脾容積は94.4% (67/71例)及び100% (39/39例)、肝容積は96.0% (95/99例)及び93.6% (44/47例)であった。

FDA推奨有効性評価項目である52週時点の脾容積の変化率の群間差の両側95%CIの上限値 (2.62%)は事前規定した非劣性マージン15%の範囲内であった。

- ※ 以下の4項目全て (複合評価項目) を満たした場合、安定性の維持を達成した^{*}こととした。また、各項目の安定性の維持についても同様の基準を用いた。
- ・ヘモグロビン値: ベースライン値からの低下が1.5g/dL以下
 - ・血小板数: ベースライン値からの低下が25%以下
 - ・脾容積: ベースライン値からの増加が25%以下
 - ・肝容積: ベースライン値からの増加が20%以下

臨床成績

海外第Ⅲ相
臨床試験
(GZGD02607、
ENCORE試験)

52週時点のヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積の変化 (副次評価項目)

ベースラインから52週時点のヘモグロビン値の変化量ではサデルガ群とセレザイム群の間で有意差が認められた ($p=0.0253$ 名目上の p 値、ANCOVA)。一方、血小板数、脾容積及び肝容積の変化率では両投与群の間で有意差は認められなかった (いずれも $p>0.05$ いずれも名目上の p 値、ANCOVA)。

●ベースラインから52週時点のヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積の変化量又は変化率

評価項目	サデルガ群	セレザイム群	群間差	群間差95%CI	名目上の p 値
ヘモグロビン値					
ベースライン値 (g/dL)	13.592(1.2467) n=98	13.797(1.2234) n=47	—	—	—
ベースラインから52週時点の変化量 (g/dL)	-0.22(0.07) n=98	0.05(0.10) n=47	-0.28(0.12)	-0.52, -0.03	0.0253
血小板数					
ベースライン値 ($\times 10^9/L$)	206.750 (80.7371) n=98	192.298 (57.3367) n=47	—	—	—
ベースラインから52週時点の変化率 (%)	3.93(1.71) n=98	2.63(2.47) n=47	1.30(3.01)	-4.65, 7.24	0.6674
脾容積					
ベースライン値 (MN)	3.227(1.3692) n=70	2.625(1.0763) n=39	—	—	—
ベースラインから52週時点の変化率 (%)	-5.96(1.59) n=70	-3.21(2.15) n=39	-2.75(2.71)	-8.12, 2.62	0.3118
肝容積					
ベースライン値 (MN)	0.948(0.1911) n=98	0.911(0.1622) n=47	—	—	—
ベースラインから52週時点の変化率 (%)	1.99(0.94) n=98	3.13(1.36) n=47	-1.14(1.66)	-4.42, 2.15	0.4941

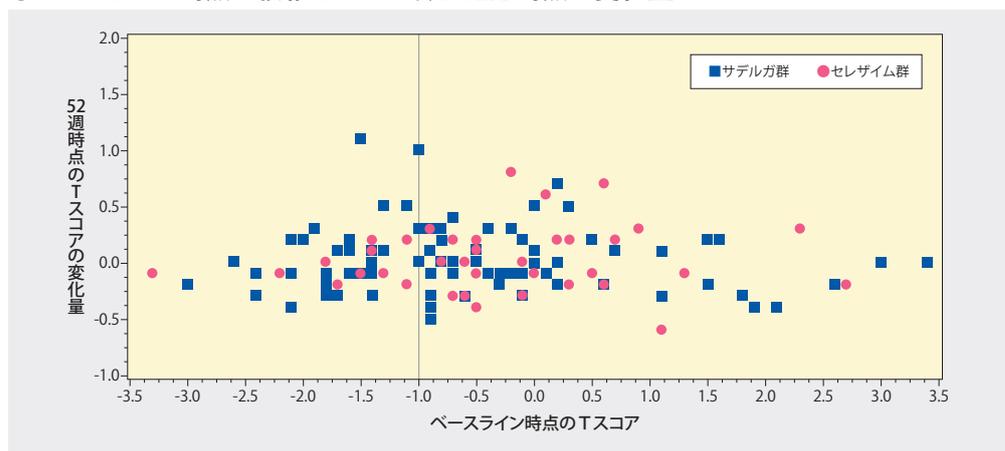
ベースライン値：平均値 (標準偏差)、ベースラインから52週時点までの変化量又は変化率：最小二乗平均 (標準誤差)

ANCOVA [共変量：投与群、ベースライン値及びランダム化の層別因子 (試験開始前のERT用量)]

骨密度の変化量 (副次評価項目)

ベースライン時点で腰椎 Tスコアが-1以下の患者のうち、サデルガ群の45.2% (14/31例) 及びセレザイム群の30.0% (3/10例) に増加が認められた (それぞれ0.1~1.1及び0.1~0.2の増加)。

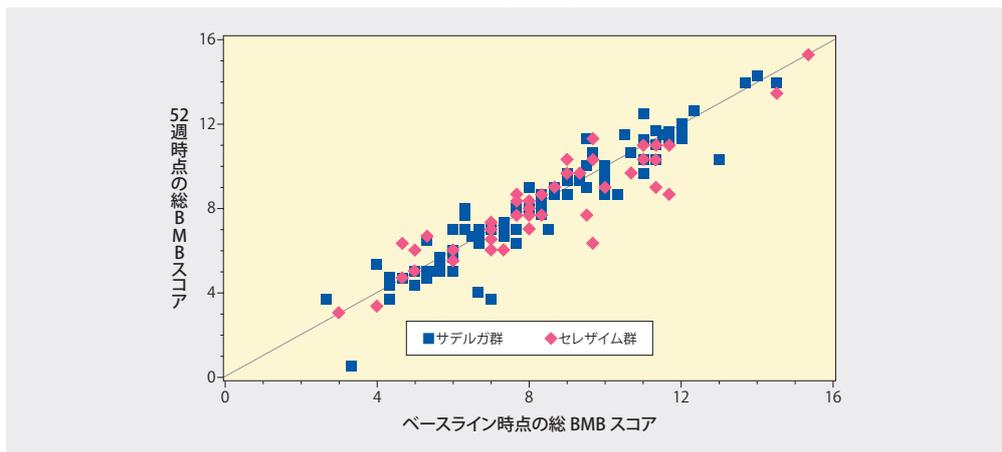
●ベースライン時点の腰椎 Tスコア及び52週時点の変化量



総BMBスコア分布 (三次評価項目)

ベースライン時点の総BMBスコア (平均値)はサデルガ群で8.25、セレザイム群で8.28であった。ベースライン時点から52週時点の変化量 (平均値)はサデルガ群で-0.14、セレザイム群で-0.23であった。

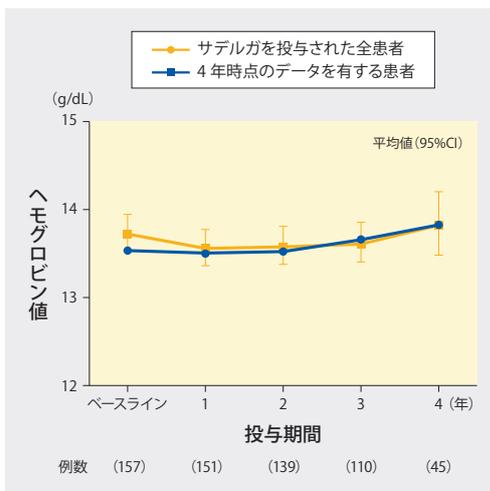
●ベースライン及び52週時点の総骨髄負荷 (BMB) スコア



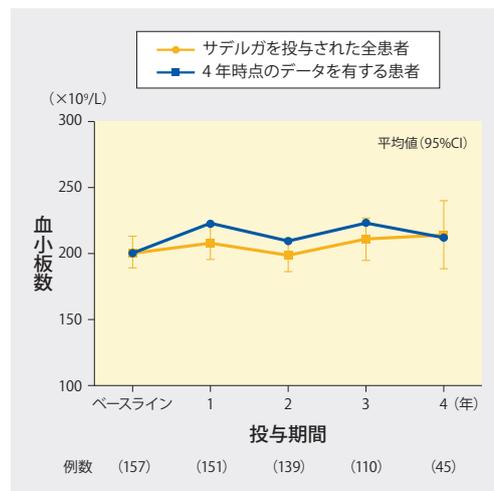
4年時点までの血液学的、臓器及び骨パラメータの変化 (長期投与の有効性評価項目)

サデルガを投与された全患者において、ベースラインから1年及び4年時点のヘモグロビン値の変化量 [最小二乗平均 (95%CI)]は、それぞれ-0.11 (-0.27, +0.06) g/dL及び+0.23 (-0.02, +0.49) g/dLであった。また、ベースラインから1年及び4年時点の血小板数の変化量 [最小二乗平均 (95%CI)]は、それぞれ+6.31 (-1.52, +14.13)×10⁹/L及び+9.57 (-2.60, +21.74)×10⁹/Lであった。

●4年時点までのヘモグロビン値の推移



●4年時点までの血小板数の推移

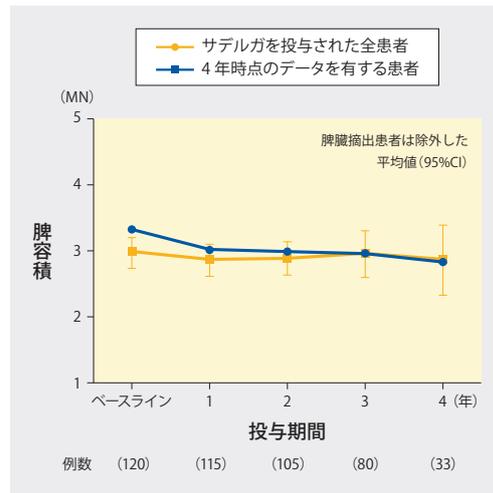


臨床成績

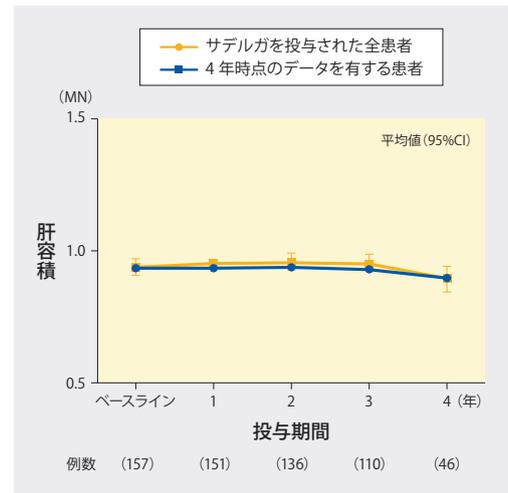
海外第Ⅲ相 臨床試験 (GZGD02607、 ENCORE試験)

サデルガを投与された全患者において、ベースラインから1年及び4年時点の脾容積 (MN) の変化量 [最小二乗平均 (95%CI)] は、それぞれ -0.14 ($-0.22, -0.05$) 及び -0.39 ($-0.55, -0.22$) であった。また、ベースラインから1年及び4年時点の肝容積 (MN) の変化量 [最小二乗平均 (95%CI)] は、それぞれ $+0.01$ ($-0.01, +0.03$) 及び -0.03 ($-0.06, -0.004$) であった。

●4年時点までの脾容積の推移

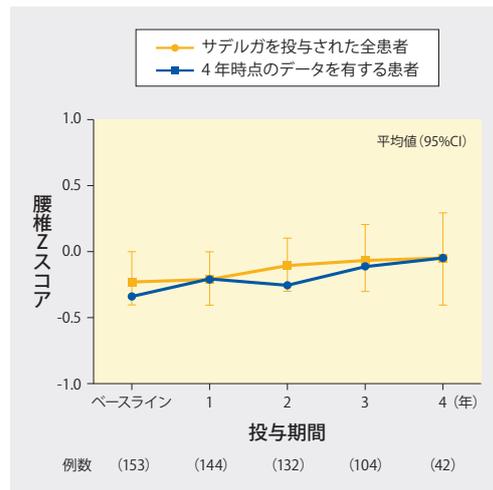


●4年時点までの肝容積の推移

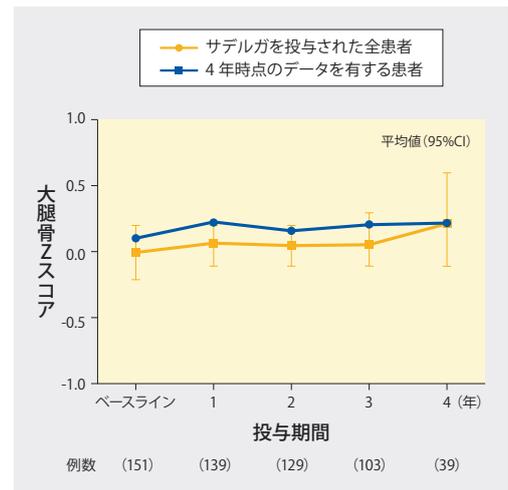


サデルガを投与された全患者において、ベースラインから1年及び4年時点の腰椎Zスコアの変化量 [最小二乗平均 (95%CI)] は、それぞれ $+0.07$ ($+0.03, +0.11$) 及び $+0.29$ ($+0.20, +0.38$) であった。また、ベースラインから1年及び4年時点の大腿骨Zスコアの変化量 [最小二乗平均 (95%CI)] は、それぞれ $+0.04$ ($+0.013, +0.072$) 及び $+0.05$ ($-0.015, +0.111$) であった。

●4年時点までの腰椎Zスコアの推移



●4年時点までの大腿骨Zスコアの推移

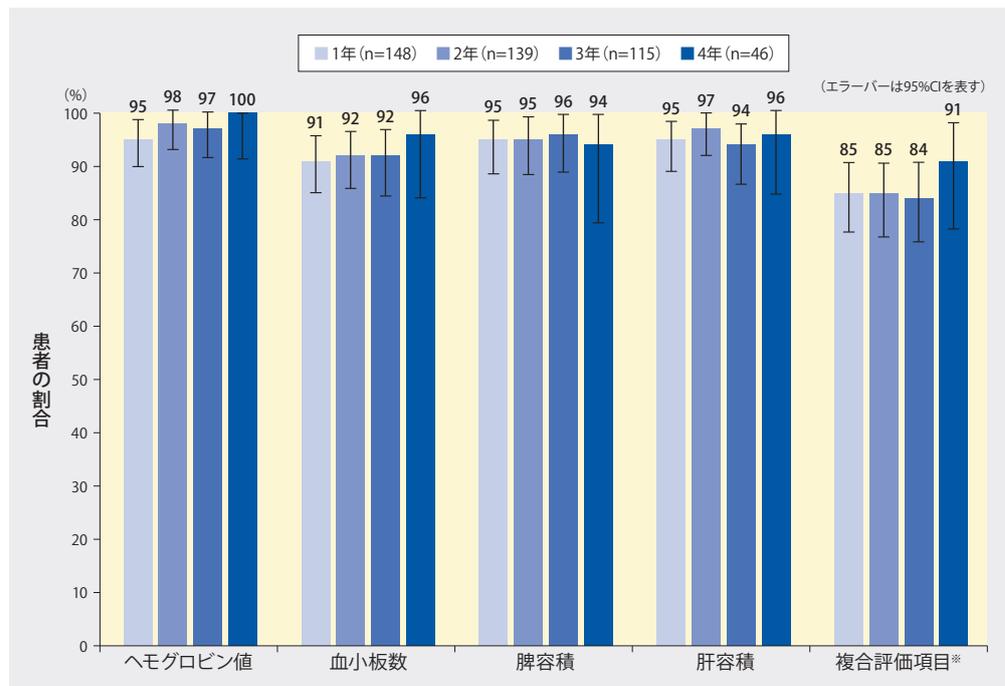


海外第Ⅲ相
臨床試験
(GZGD02607、
ENCORE試験)

4年時点までの安定性の維持 (長期投与の有効性評価項目)

安定性の維持 (ヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積に基づく複合評価項目)を達成した*患者の割合は1年時点で85.1%(126/148例)、4年時点で91.3%(42/46例)であった。

●4年時点までの安定性の維持



※ 以下の4項目全て (複合評価項目)を満たした場合、安定性の維持を達成したとした。また、各項目の安定性の維持についても同様の基準を用いた。

- ・ヘモグロビン値：ベースライン値からの低下が1.5g/dL以下
- ・血小板数：ベースライン値からの低下が25%以下
- ・脾容積：ベースライン値からの増加が25%以下
- ・肝容積：ベースライン値からの増加が20%以下

臨床成績

海外第Ⅲ相 臨床試験 (GZGD02607、 ENCORE試験)

4年時点までのバイオマーカーの変化(長期投与の有効性評価項目)

●4年時点までのバイオマーカーの変化

	正常範囲	中央値		
		ベースライン時点	4年時点	変化率
キトトリオンダーゼ活性 (nmol/hr/mL)	4~120	605 (n=99)	363 (n=30)	-63% (n=26)
グルコシルセラミド (μ g/mL)	$\leq 2.0 \sim 6.6$	5.10 (n=155)	2.00 (n=42)	-60.36% (n=42)
GM3 (μ g/mL)	5~21	13.0 (n=136)	6.0 (n=43)	-55.6% (n=29)
セラミド (mg/L)	1.8~6.5	3.90 (n=154)	3.80 (n=43)	-13.33% (n=43)
スフィンゴミエリン (μ g/mL)	<200~703	318.0 (n=154)	434.0 (n=43)	+41.8% (n=43)
MIP-1 β (pg/mL)	27.3~77.2	51.65 (n=152)	55.30 (n=38)	-31.45% (n=38)

主要解析期間における安全性

52週時点までに有害事象はサデルガ群で91.5% (97/106例)、セレザイム群で79.2% (42/53例)に認められた。主な有害事象はサデルガ群で関節痛が16例 (15.1%)、疲労が15例 (14.2%)、頭痛が14例 (13.2%)、下痢、悪心及び背部痛が各13例 (12.3%)であり、セレザイム群で関節痛が9例 (17.0%)であった。重篤な有害事象はサデルガ群で11例 (失神が2例など)、投与中止に至った有害事象はサデルガ群で2例 (心筋梗塞が1例、及び動悸が1例)、セレザイム群で1例 (精神病性障害が1例)が報告された。死亡例は報告されなかった。

52週時点までに副作用はサデルガ群で37.7% (40/106例)、セレザイム群で11.3% (6/53例)に認められた。主な副作用はサデルガ群で下痢が5例 (4.7%)、頭痛、疲労及び関節痛が各4例 (3.8%)であり、セレザイム群で血中コレステロール増加が2例 (3.8%)であった。重篤な副作用はサデルガ群で1例 (肝の悪性新生物が1例)、投与中止に至った副作用はサデルガ群で1例 (動悸が1例)が報告された。

長期投与期間における安全性

4年時点までに有害事象は93.6% (147/157例)に認められ、主な有害事象の記載はなかった。重篤な有害事象は27例 (事象名の記載はなかった)、投与中止に至った有害事象は12例 (事象名の記載はなかった)が報告された。死亡例は報告されなかった。

4年時点までに副作用は53.5% (84/157例)に認められ、主な副作用は上腹部痛が11例 (7.0%)、関節痛及び消化不良が各9例 (5.7%)、疲労、胃炎、下痢及び神経伝導検査異常が各8例 (5.1%)であった。重篤な副作用は2例 (末梢神経障害が1例、及び腸閉塞が1例)、投与中止に至った副作用は4例 (動悸が1例、嗜眠及び剥脱性皮膚炎が1例、上腹部痛が1例、並びに回転性めまいが1例)が報告された。

本試験 (EDGE 試験)の臨床成績には国内未承認用量 (低用量及び高用量)の症例が含まれております。

国際共同第Ⅲ相 臨床試験 (GZGD03109、 EDGE 試験)

[日本人を含む酵素補充療法の治療歴を問わないゴーシェ病I型患者を対象とした試験]
国際共同第Ⅲ相臨床試験 (GZGD03109、EDGE 試験)^{11,12)}

11) 社内資料: 酵素補充療法の治療歴を問わないゴーシェ病I型患者における国際共同治験 (承認時評価資料)
12) Charrow J, et al.: Mol Genet Metab 123(3): 347-356, 2018
本論文の著者のうち4名はGenzyme社 (現Sanofi社)の社員である。

目的: サデルガ1日2回投与に臨床的な安定性を示したゴーシェ病I型患者にサデルガを1日1回又は1日2回投与し、有効性及び安全性を比較検討した。

対象: <導入期>
ゴーシェ病I型患者170例 (日本人患者10例を含む)
<主要解析期間>
導入期に臨床的な安定性を示したゴーシェ病I型患者131例

方法: 導入期では、全ての患者に対し初日～4週にサデルガ50mgを1日2回 (日本人患者では初日に50mgを単回、2日～4週に50mgを1日2回) 投与した。その後は26、52又は78週まで50又は100mg^{*1,2)}を1日2回投与した。導入期26、52又は78週に無作為化基準を満たした患者は主要解析期間へと移行した。なお、無作為化基準を満たさなかった患者は非盲検の継続投与期間へと移行した。

主要解析期間では、患者をサデルガ1日1回投与群又は1日2回投与群に1:1で無作為化した。いずれの投与群に対しても導入期と同一の1日量を52週間投与した。

長期投与期間では、主要解析期間52週時点において安定性を維持した患者に対し同一の1日量を1日1回、安定性を維持しなかった患者に対し同一の1日量を1日2回投与した。

※1 4～8週は、2週のGenz-99067 (エリグルスタット酒石酸塩の遊離塩基)の血漿中トラフ値が5ng/mL以上の場合は50mgを継続し、5ng/mL未満の場合は100mgへ増量した。ただし、ピーク値が50ng/mL以上の場合は、条件に応じて減量した。

※2 8週以降は、6週のGenz-99067の血漿中トラフ値が5ng/mL以上の場合は同一用量を継続し、5ng/mL未満の場合は50mgを100mgへ増量又は100mgを維持した。ただし、ピーク値が50ng/mL以上の場合は、条件に応じて減量した。また、治験実施計画書改訂3版より以前は150mgまで増量が可能とされていた。



有効性評価項目: <主要評価項目>

導入期26、52又は78週時点の治療目標の達成、及び主要解析期間52週時点の安定性の維持 (いずれもヘモグロビン値、血小板数、脾容積、肝容積及び骨症状に基づく複合評価項目)

<副次評価項目>

ヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び肝容積、骨疾患評価 (腰椎Tスコア、腰椎Zスコア及び総BMBスコアなど)、並びにゴーシェ病評価 (可動性、骨クリーゼ及び骨痛) など

安全性評価項目: 有害事象、重篤な有害事象など

6. 用法及び用量

通常、CYP2D6 Extensive Metabolizer及びIntermediate Metabolizerの成人にはエリグルスタット酒石酸塩として1回100mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

臨床成績

国際共同第Ⅲ相 臨床試験 (GZGD03109、 EDGE 試験)

解析計画: 導入期の有効性は導入期投与集団を対象に解析した。導入期投与集団は、導入期に治験薬を1回以上投与された患者集団とした。また、主要解析期間の有効性はPPS又は無作為化基準を満たした患者集団 (ITT) を対象に解析した。PPSはITTのうち主要解析期間に80%以上の服薬率を示し、重大な逸脱が認められず、ベースライン及び52週時点で複合評価項目を構成する全ての項目を評価できる患者集団とした。なお、長期投与期間の有効性はITTを対象に解析した。

導入期の主要評価項目である治療目標を達成した患者の割合を、全体集団及び日本人集団について算出した。

主要解析期間の主要評価項目である安定性の維持は達成した患者の割合及びその割合の正確な95%CIを投与群別及び1日量別に算出した。また、群間差を95%CIとともに算出し、95%CIの下限値が-15%の非劣性マージン内であればサデルガ1日1回投与は1日2回投与に対して非劣性であることとした。なお、構成する各項目(ヘモグロビン値、血小板数、脾容積、肝容積及び骨症状)について、安定性の維持を達成した患者の割合及びその正確な95%CIを投与群別に要約した。

副次評価項目は記述統計量を投与群別に適宜要約した。

安全性は安全性解析対象集団(導入期投与集団に相当)を対象に、有害事象、重篤な有害事象などを要約した。また、導入期の安全性は日本人集団についても要約した。

患者背景:

	導入期投与集団 (n=170)	PPS	
		1日1回投与群 (n=56)	1日2回投与群 (n=59)
性別 男性	89(52)	30(54)	36(61)
女性	81(48)	26(46)	23(39)
人種 白人	124(73)	42(75)	42(71)
黒人	7(4)	2(4)	2(3)
アジア人	39(23)	12(21)	15(25)
試験組み入れ時の年齢*	37.4±15.0	39.6±15.8	36.5±14.5
CYP2D6表現型			
PM	7(4)	0	0
IM	23(14)	5(9)	11(19)
EM	131(77)	50(89)	46(78)
URM	3(2)	1(2)	1(2)
不明	6(4)	0	1(2)

例数 (%)

※ 平均値±標準偏差

PM: Poor Metabolizer

IM: Intermediate Metabolizer

EM: Extensive Metabolizer

URM: Ultra Rapid Metabolizer

導入期における治療目標の達成(主要評価項目)

導入期26、52又は78週時点で治療目標を達成した*患者の割合(最終評価時点)は全体で83.0%(137/165例)であり、うち日本人は10例中10例であった。

※ 以下の5項目全て(複合評価項目)を満たした場合、治療目標を達成したこととした。

・ヘモグロビン値: 11g/dL以上(女性)/12g/dL以上(男性)

・血小板数: $100 \times 10^9/L$ 以上

・脾容積: 10MN以下

・肝容積: 1.5MN以下

・骨症状: 過去6ヵ月に骨クリーゼ1回以下及びその他の臨床的症候性骨疾患なし

導入期におけるヘモグロビン値、血小板数、脾容積及び

肝容積の変化(副次評価項目)

導入期26週時点のベースラインからのヘモグロビン値の変化量(平均値)は-0.032g/dLであった。血小板数、脾容積及び肝容積の変化率(平均値)はそれぞれ+5.86%、-3.12%及び+0.736%であった。

導入期におけるゴーシェ病評価(副次評価項目)

導入期におけるゴーシェ病評価(可動性、骨クリーゼ及び骨痛)は、ほとんどの患者でベースラインから変化がなかった。

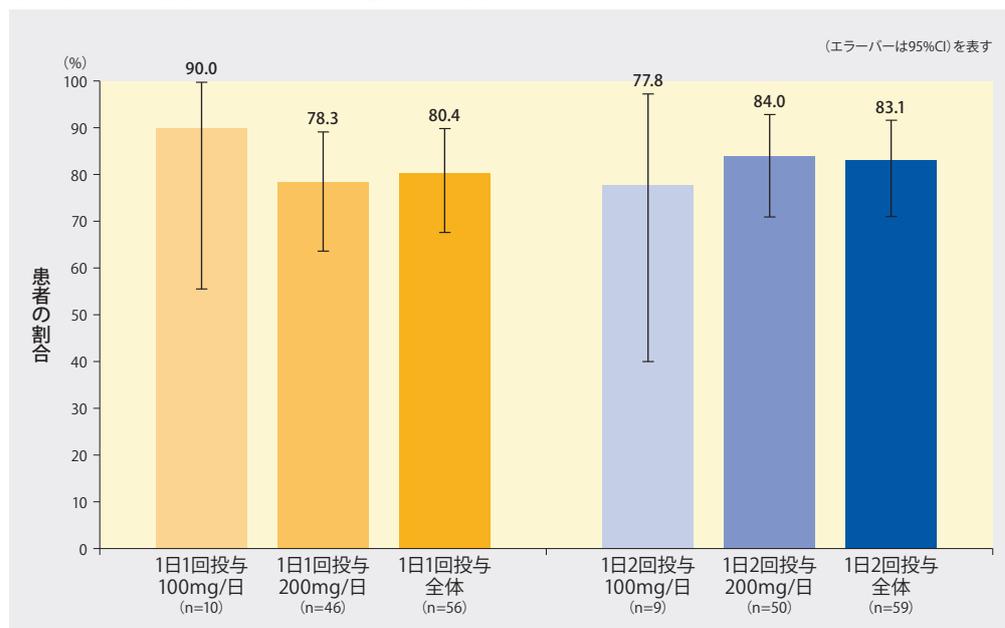
なお、4例に臨床的に重要なベースラインからの骨痛の変化が報告され、3例がベースライン後に骨クリーゼを発現した。

国際共同第Ⅲ相
臨床試験
(GZGD03109、
EDGE試験)

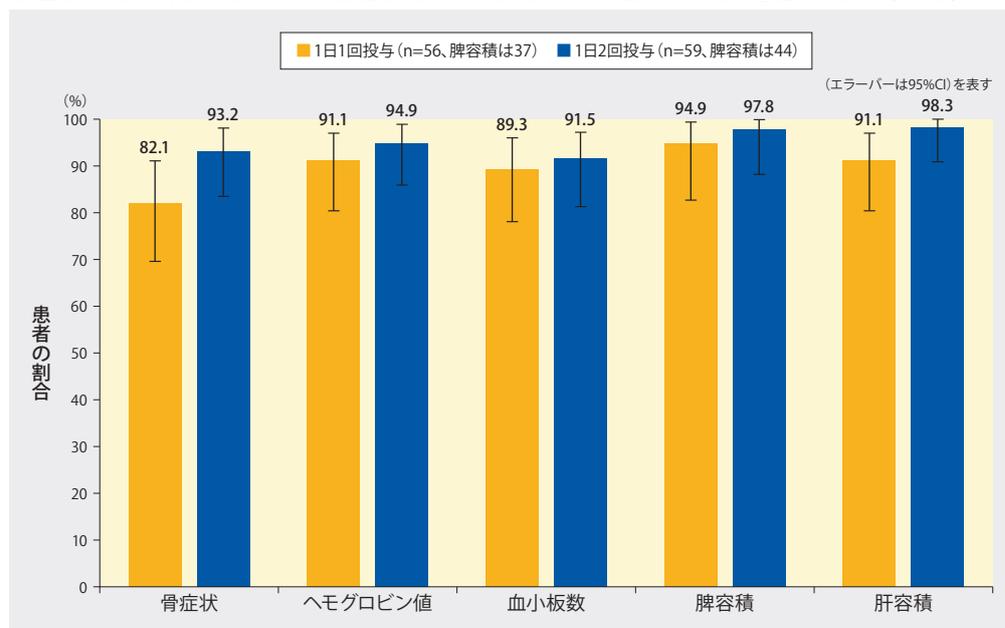
主要解析期間における安定性の維持(主要評価項目)[サブグループ解析]

主要解析期間52週時点で安定性の維持を達成した*患者の割合は1日1回投与群で80.4% (45/56例)、1日2回投与群で83.1% (49/59例)であった。群間差の95%CIの下限值 (-17.7%) は事前に規定した非劣性マージン-15%の範囲外であり、サデルガ1日1回投与は1日2回投与に対して非劣性であることが検証されなかった。

●主要解析期間52週時点の安定性の維持 (PPS)



●主要解析期間52週時点の複合評価項目を構成する各項目の安定性の維持 (PPS)



※ 以下の5項目全て (複合評価項目)を満したした場合、安定性の維持を達成したこととした。また、各項目の安定性の維持についても同様の基準を用いた。

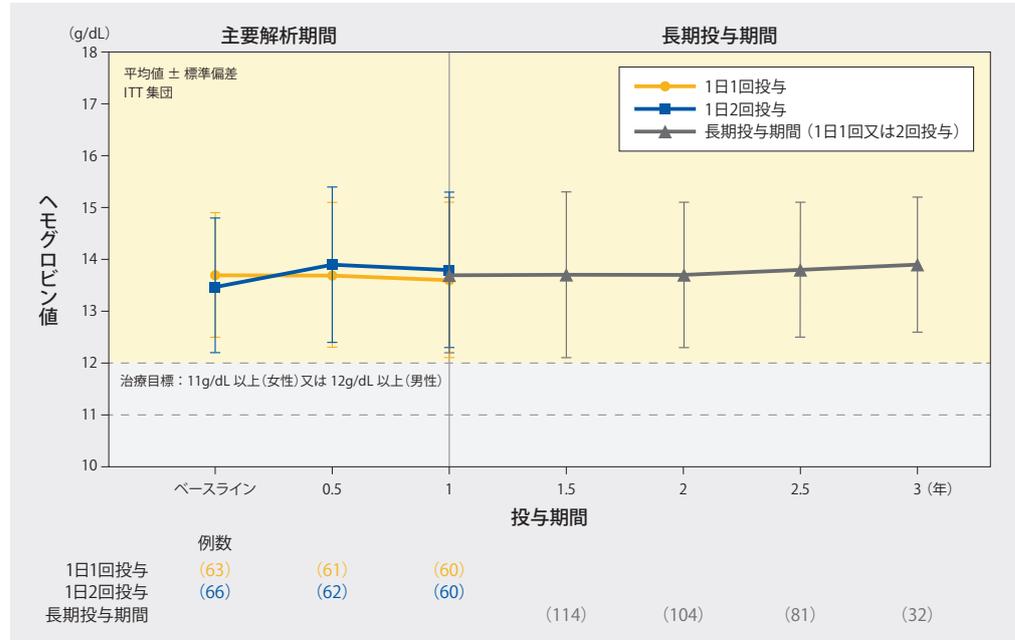
- ・ヘモグロビン値：ベースライン値からの低下が1.5g/dL以下
- ・血小板数：ベースライン値からの低下が25%以下
- ・脾容積：ベースライン値からの増加が25%以下
- ・肝容積：ベースライン値からの増加が20%以下
- ・骨症状：過去6ヵ月に骨クリーゼ1回以下及びその他の臨床的症候性骨疾患なし

臨床成績

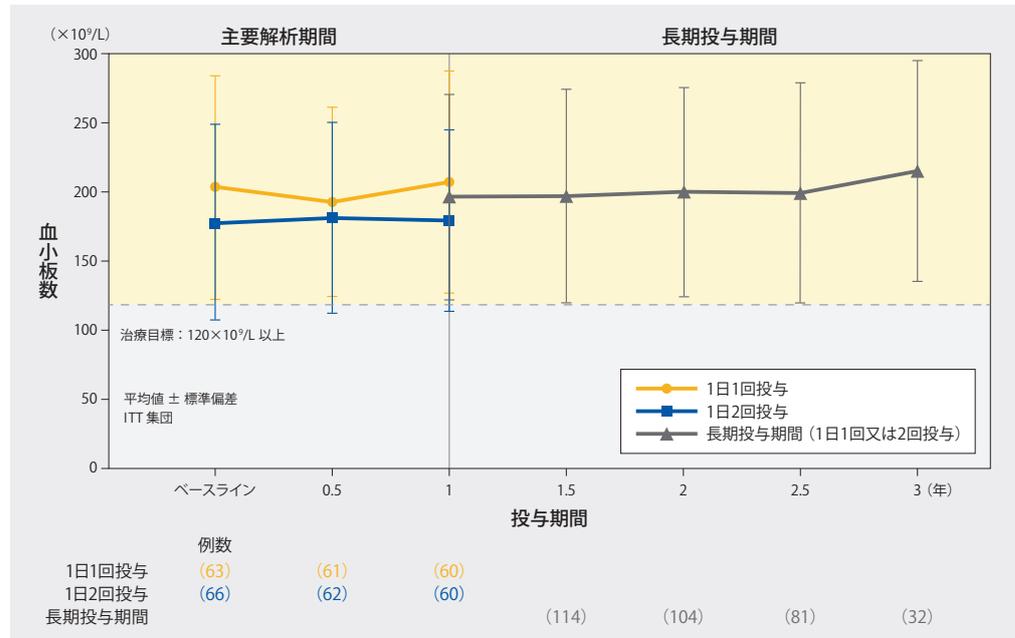
国際共同第Ⅲ相
臨床試験
(GZGD03109、
EDGE 試験)

主要解析期間及び長期投与期間における血液学的及び臓器パラメータの変化 (副次評価項目)

●主要解析期間及び長期投与期間におけるヘモグロビン値の推移

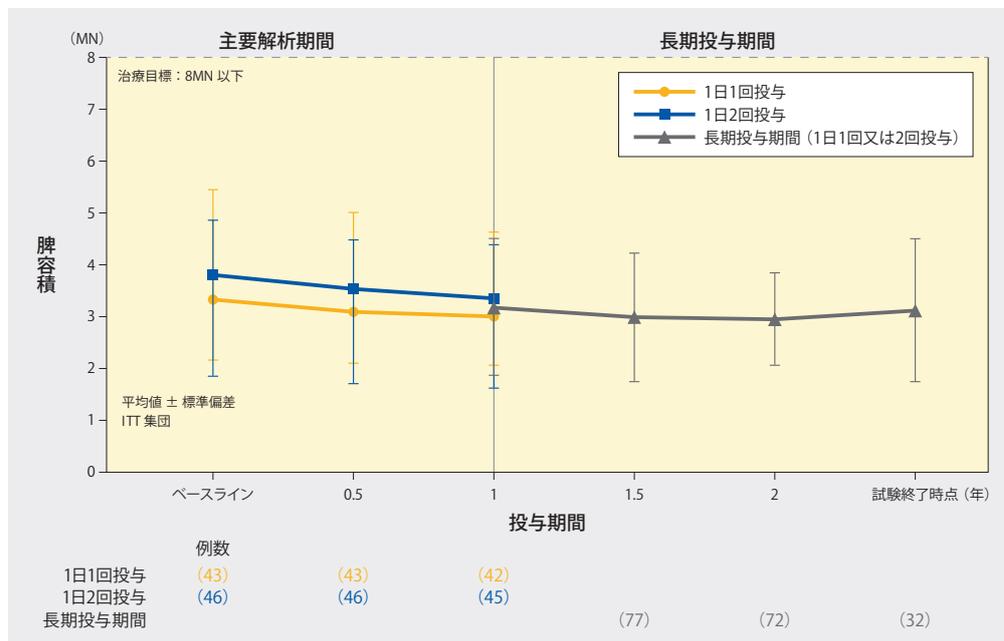


●主要解析期間及び長期投与期間における血小板数の推移

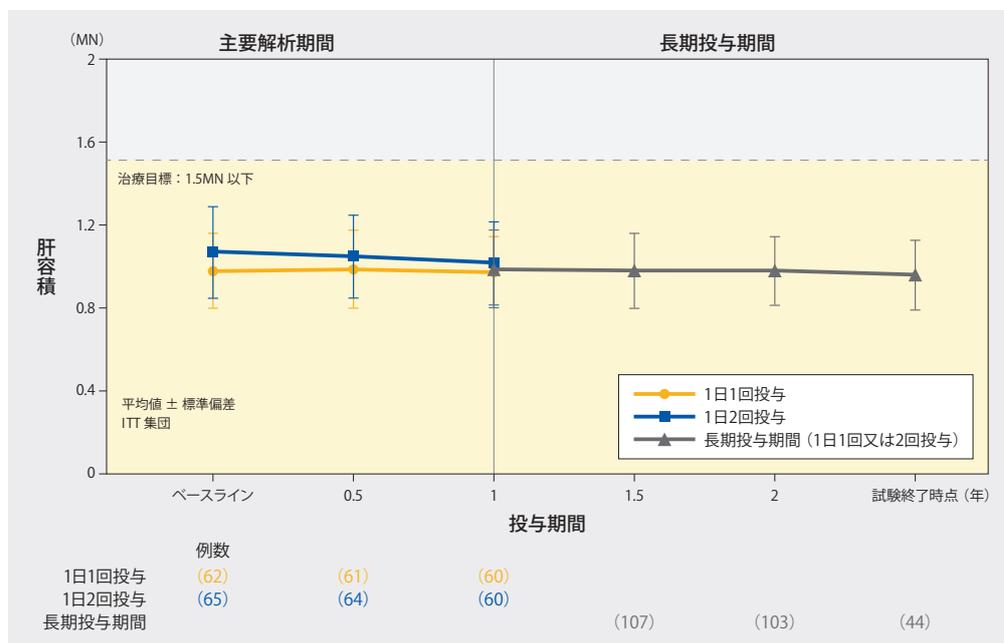


国際共同第Ⅲ相
臨床試験
(GZGD03109、
EDGE 試験)

●主要解析期間及び長期投与期間における脾容積の推移



●主要解析期間及び長期投与期間における肝容積の推移



臨床成績

国際共同第Ⅲ相
臨床試験
(GZGD03109、
EDGE 試験)

主要解析期間及び長期投与期間における骨パラメータの変化 (副次評価項目)

主要解析期間のベースライン及び52週時点の腰椎 T スコア (平均値) は1日1回投与群で-0.725 及び-0.575、1日2回投与群で-0.824 及び-0.730 であった。また、長期投与期間に含まれる1、2及び3年時点の腰椎 T スコア (平均値) はそれぞれ-0.674、-0.718 及び-0.750 であった。主要解析期間のベースライン及び52週時点の腰椎 Z スコア (平均値) は1日1回投与群で-0.511 及び-0.344、1日2回投与群で-0.659 及び-0.570 であった。また、長期投与期間に含まれる1、2及び3年時点の腰椎 Z スコア (平均値) はそれぞれ-0.460、-0.512 及び-0.385 であった。主要解析期間のベースライン及び52週時点の総 BMB スコア (平均値) は1日1回投与群で8.366 及び8.045、1日2回投与群で9.233 及び8.690 であった。また、長期投与期間に含まれる1、2及び3年時点の総 BMB スコア (平均値) はそれぞれ8.164、7.853 及び8.059 であった。

導入期における安全性

52週時点までに有害事象は全体で82.9% (141/170例)、日本人で80.0% (8/10例) に認められた。主な有害事象は全体で鼻咽頭炎が24例 (14.1%)、頭痛が21例 (12.4%)、浮動性めまいが20例 (11.8%) であり、日本人で鼻咽頭炎、悪心、浮動性めまい及びアレルギー性鼻炎が各2例 (20.0%) であった。重篤な有害事象は全体で12例 (失神が3例など)、日本人で1例 (失神が1例) が報告された。投与中止に至った有害事象は全体で2例 (悪寒、頭痛、悪心、無力症及び貧血が1例、並びに勃起不全が1例) が報告された。死亡例は報告されなかった。52週時点までに副作用は全体で37.1% (63/170例)、日本人で20.0% (2/10例) に認められた。主な副作用は全体で浮動性めまいが11例 (6.5%)、頭痛が8例 (4.7%)、便秘及び消化不良が各6例 (3.5%) であった。重篤な副作用は全体で3例 (失神が3例)、日本人で1例 (失神が1例) が報告された。投与中止に至った副作用は全体で1例 (頭痛、悪心及び貧血が1例) が報告された。

全ての投与期間 (導入期、主要解析期間及び長期投与期間)における安全性

安全性解析対象集団の曝露期間 (平均値±標準偏差) は3.3±1.1年であり、77.1% (131/170例) が3年超の曝露を受けた。また、68.8% (117/170例) がある時点で1日1回投与を受けており、その曝露期間 (平均値±標準偏差) は2.0±0.8年であった。

有害事象は96.5% (164/170例) に認められ、主な有害事象は鼻咽頭炎が52例 (30.6%)、頭痛が37例 (21.8%)、関節痛が30例 (17.6%)、背部痛及び浮動性めまいが各29例 (17.1%) であった。重篤な有害事象は40例、投与中止に至った有害事象は10例が報告された (いずれも事象名の記載はなかった)。死亡例は2例 (外傷が2例) が報告されたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

副作用は47.6% (81/170例) に認められ、主な副作用は浮動性めまいが13例 (7.6%)、消化不良が11例 (6.5%)、悪心及び頭痛が各10例 (5.9%) であった。重篤な副作用は4例 (血管迷走神経性失神が2例、不整脈が1例、並びに失神及び筋力低下が1例) が報告された。投与中止に至った副作用は4例 (悪心、頭痛及び貧血が1例、不整脈が1例、胃食道逆流症及び消化不良が1例、並びに血小板減少症が1例) が報告された。

副作用

副作用（臨床検査値異常を含む）

国内外で実施されたゴーシェ病I型患者を対象とした第II相及び第III相臨床試験において、日本人10例を含む393例に本剤が投与された。393例中、副作用が報告された症例は159例（40.5%）であった。主な副作用は、頭痛21例（5.3%）、浮動性めまい18例（4.6%）、下痢17例（4.3%）、消化不良16例（4.1%）であった。日本人10例中、副作用が報告された症例は2例、5件であった。報告された副作用は悪心、嘔吐、失神、嗅神経障害、皮膚炎が各1件であった。（申請時）

●副作用発現状況（安全性評価対象集団）

安全性評価対象症例	393例（日本人10例を含む）
副作用発現症例数（臨床検査値の異常を含む）（発現率）	159例（40.5%）

●副作用発現頻度（申請時）

器官別大分類 副作用名	症例数 (発現率)
胃腸障害	87(22%)
下痢	17(4%)
消化不良	16(4%)
便秘	13(3%)
悪心	13(3%)
上腹部痛	12(3%)
腹痛	10(3%)
胃食道逆流性疾患	10(3%)
腹部膨満	9(2%)
嚥下障害	6(2%)
鼓腸	6(2%)
口内乾燥	5(1%)
胃炎	4(1%)
嘔吐	4(1%)
腹部不快感	2(1%)
おくび	1(<1%)
排便回数増加	1(<1%)
胃腸障害	1(<1%)
舌痛	1(<1%)
食道刺激症状	1(<1%)
食道痛	1(<1%)
直腸しぶり	1(<1%)
逆流性胃炎	1(<1%)
神経系障害	50(13%)
頭痛	21(5%)
浮動性めまい	18(5%)
体位性めまい	4(1%)
味覚異常	4(1%)
錯感覚	3(1%)
傾眠	3(1%)
失神	3(1%)
振戦	3(1%)
注意力障害	2(1%)
末梢性ニューロパチー	2(1%)
健忘	1(<1%)
平衡障害	1(<1%)

器官別大分類 副作用名	症例数 (発現率)
振動覚低下	1(<1%)
感覚鈍麻	1(<1%)
嗅覚減退	1(<1%)
嗜眠	1(<1%)
片頭痛	1(<1%)
嗅神経障害	1(<1%)
嗅覚錯誤	1(<1%)
緊張性頭痛	1(<1%)
臨床検査	20(5%)
体重減少	4(1%)
血中葉酸減少	3(1%)
血中ホモシステイン増加	2(1%)
骨密度減少	2(1%)
心電図T波逆転	2(1%)
神経伝導検査異常	2(1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(<1%)
血中アルカリホスファターゼ減少	1(<1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(<1%)
血中ブドウ糖増加	1(<1%)
心電図ST-T部分下降	1(<1%)
心電図異常	1(<1%)
平均赤血球ヘモグロビン増加	1(<1%)
好中球数減少	1(<1%)
尿中蛋白陽性	1(<1%)
体重増加	1(<1%)
白血球数減少	1(<1%)
心臓障害	19(5%)
動悸	7(2%)
第二度房室ブロック	3(1%)
上室性頻脈	2(1%)
心室性頻脈	2(1%)
上室性不整脈	1(<1%)
心房頻脈	1(<1%)

臨床成績

副作用

つづき

器官別大分類	症例数 (発現率)
副作用名	
房室ブロック	1(<1%)
第一度房室ブロック	1(<1%)
洞房ブロック	1(<1%)
心室性期外収縮	1(<1%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	18(5%)
疲労	8(2%)
無力症	3(1%)
末梢性浮腫	3(1%)
胸部不快感	2(1%)
胸痛	2(1%)
熱感	1(<1%)
空腹	1(<1%)
インフルエンザ様疾患	1(<1%)
口渇	1(<1%)
乾燥症	1(<1%)
筋骨格系及び結合組織障害	15(4%)
関節痛	7(2%)
四肢痛	5(1%)
筋力低下	2(1%)
背部痛	1(<1%)
骨痛	1(<1%)
筋痙縮	1(<1%)
筋攣縮	1(<1%)
筋肉痛	1(<1%)
脊柱変形	1(<1%)
腱障害	1(<1%)
皮膚及び皮下組織障害	15(4%)
皮膚乾燥	3(1%)
蕁麻疹	3(1%)
剥脱性発疹	2(1%)
そう痒症	2(1%)
発疹	2(1%)
ざ瘡	1(<1%)
皮膚炎	1(<1%)
ざ瘡様皮膚炎	1(<1%)
内出血発生の増加傾向	1(<1%)
斑状丘疹状皮疹	1(<1%)
酒さ	1(<1%)
皮膚剥脱	1(<1%)
皮膚病変	1(<1%)
黄色皮膚	1(<1%)
血液及びリンパ系障害	9(2%)
脾腫	5(1%)
貧血	1(<1%)
大球性貧血	1(<1%)
脾臓出血	1(<1%)
血小板減少症	1(<1%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	9(2%)
咽喉刺激感	5(1%)

器官別大分類	症例数 (発現率)
副作用名	
咳嗽	1(<1%)
呼吸困難	1(<1%)
鼻閉	1(<1%)
副鼻腔うっ血	1(<1%)
感染症及び寄生虫症	7(2%)
副鼻腔炎	2(1%)
尿路感染	2(1%)
気管支肺炎	1(<1%)
口腔真菌感染	1(<1%)
扁桃炎	1(<1%)
肝胆道系障害	5(1%)
肝腫大	4(1%)
胆石症	1(<1%)
代謝及び栄養障害	5(1%)
食欲減退	3(1%)
脱水	1(<1%)
糖尿病	1(<1%)
血管障害	4(1%)
潮紅	2(1%)
高血圧	1(<1%)
表在性血栓性静脈炎	1(<1%)
耳及び迷路障害	3(1%)
耳鳴	3(1%)
聴力低下	1(<1%)
傷害、中毒及び処置合併症	3(1%)
凍瘡	1(<1%)
体内異物	1(<1%)
尺骨神経損傷	1(<1%)
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)	3(1%)
皮膚の新生物	1(<1%)
脂漏性角化症	1(<1%)
皮膚乳頭腫	1(<1%)
精神障害	3(1%)
錯乱状態	1(<1%)
リビドー減退	1(<1%)
睡眠障害	1(<1%)
腎及び尿路障害	3(1%)
蛋白尿	2(1%)
排尿困難	1(<1%)
血尿	1(<1%)
生殖系及び乳房障害	3(1%)
不規則月経	2(1%)
多嚢胞性卵巣	1(<1%)
眼障害	1(<1%)
硝子体剥離	1(<1%)
免疫系障害	1(<1%)
過敏症	1(<1%)

MedDRA/J ver.15.1

薬物動態

血中濃度

単回投与¹⁾

日本人ゴーシェ病I型患者にエリグルスタット酒石酸塩50mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。T_{1/2z}(平均値±標準偏差)はCYP2D6の活性が低い患者(IM)及び通常の患者(EM)で、それぞれ7.62±0.299及び8.18±3.91時間であった。

- 日本人ゴーシェ病I型患者に本剤50mgを単回経口投与したときのエリグルスタットの薬物動態パラメータ

(CYP2D6表現型が不明の1例を除く)

CYP2D6	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h) ^{a)}	AUC(ng・h/mL)
IM	3	19.2 ± 16.0	1.53 (1.50, 6.00)	150 ± 140
EM	6	7.58 ± 4.22	1.25 (0.50, 1.50)	40.0 ± 24.2

平均値±標準偏差

a) 中央値(最小値、最大値)

反復投与¹⁾

日本人ゴーシェ病I型患者にエリグルスタット酒石酸塩50、100又は150mgを1日2回反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

- 日本人ゴーシェ病I型患者に本剤50、100又は150mgを1日2回反復経口投与したときのエリグルスタットの薬物動態パラメータ

(CYP2D6表現型が不明の1例を除く)

投与量 ^{a)} (mg)	測定時期 (週)	CYP2D6	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h) ^{b)}	AUC ₀₋₁₂ (ng・h/mL)
50	2	IM	3	22.6 ± 4.07	1.50 (1.47, 4.00)	152 ± 45.9
	2	EM	6	12.1 ± 9.81	1.24 (1.00, 4.03)	60.4 ± 43.2
100	13	EM	1	36.8	1.00	277
150	13	EM	4	66.2 ± 55.1	1.98 (0.50, 3.00)	310 ± 258

平均値±標準偏差

a) 1回あたりの投与量

b) 中央値(最小値、最大値)

6. 用法及び用量

通常、CYP2D6 Extensive Metabolizer及びIntermediate Metabolizerの成人にはエリグルスタット酒石酸塩として1回100mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

薬物動態

血中濃度

反復投与 (外国人データ)¹³⁾

外国人ゴーシェ病I型患者を対象とした第II相試験 (52週後)、ENGAGE 試験 (39週後) 及び ENCORE 試験 (52週後) の併合データでは、 C_{max} は2.13~169ng/mL、 AUC_{0-12} は16.3~992ng·h/mLであった。

● エリグルスタットの薬物動態パラメータ [第II相試験 (52週後)、ENGAGE 試験 (39週後) 及び ENCORE 試験 (52週後) の併合データ]

薬物動態パラメータ	用法用量	CYP2D6表現型			
		PM (n=5)	IM (n=6)	EM (n=60)	URM (n=4)
C_{max} (ng/mL)	50mg BID	70.9(37.4) [40.1, 136]	31.2(11.5) [13.1, 43.0]	24.7(16.2) ^a [2.13, 62.8]	—
	100mg BID	—	58.7(32.7) ^b [40.4, 108]	28.1(19.4) [3.48, 91.6]	5.39 ^c
	150mg BID	—	2.94 ^c	38.1(30.8) ^d [5.95, 169] ^e	16.6(9.91) [5.43, 27.6]
AUC_{0-12} (ng·h/mL)	50mg BID	583(247) [323, 992]	181(67.1) [87.1, 284]	190(155) ^a [16.3, 638]	—
	100mg BID	—	400(286) ^b [248, 830]	168(112) ^f [30.6, 662]	18.8 ^c
	150mg BID	—	24.3 ^c	195(125) ^g [33.3, 582]	88.5(52.0) [30.3, 144]

平均値 (標準偏差) [最小値、最大値]

a n=15

b n=4

c n=1

d n=41

e 52週において不注意により450mgの過量投与を受け、 C_{max} が261ng/mLとなった患者データも含む

f n=58

g n=40

BID : 1日2回

食事の影響 (外国人データ)¹⁴⁾

外国人健康成人 (24例) にエリグルスタット酒石酸塩300mgを絶食下又は高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、絶食下に対する高脂肪食摂取後の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 (食後/絶食下) とその90%CIは、85.2% [67.9%, 106.9%] 及び104.4% [89.0%, 122.5%] であった。絶食下及び高脂肪食摂取後における T_{max} [中央値] は2及び3時間であった。

6. 用法及び用量

通常、CYP2D6 Extensive Metabolizer 及び Intermediate Metabolizer の成人にはエリグルスタット酒石酸塩として1回100mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

CYP2D6の遺伝子型別の薬物動態

ゴーシェ病I型患者における薬物動態について母集団薬物動態解析を用いて検討した結果、エリグルスタット酒石酸塩100mgを1日2回反復投与したとき、CYP2D6の活性が欠損している患者 (PM)における C_{max} 及び AUC_{0-12h} は活性が通常の患者 (EM)と比較してそれぞれ9.3及び11.2倍高く、活性が低い患者 (IM)ではEMと比較してそれぞれ2.7及び2.8倍高くなると推定された。活性が過剰な患者 (URM)ではいずれもEMの約47%程度と推定された。また、生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションから、PMにエリグルスタット酒石酸塩100mgを1日1回反復投与したときの AUC_{0-24h} はIMにエリグルスタット酒石酸塩100mgを1日2回反復投与したときの AUC_{0-24h} と同程度と推定された。

本剤投与開始前に CYP2D6遺伝子型、肝機能、及び併用薬剤を確認すること。また、本剤投与中も肝機能及び併用薬剤の状況に注意すること。詳細はP.6～13をご参照ください。

注) CYP2D6遺伝子型

URM: CYP2D6*1/*1X2, CYP2D6*1/*2X2

EM: CYP2D6*1/*1, CYP2D6*1/*10, CYP2D6*1/*10X2, CYP2D6*1/*2, CYP2D6*1/*21, CYP2D6*1/*4, CYP2D6*1/*5, CYP2D6*2X2/*5, CYP2D6*2/*10, CYP2D6*2/*5

IM: CYP2D6*10/*10, CYP2D6*10/*10X2, CYP2D6*5/*10

PM: CYP2D6*5/*14

肝機能障害者 (外国人データ)¹⁵⁾

CYP2D6の活性が通常(EM)である肝機能正常者、軽度肝機能障害者(Child-pugh分類A)、及び中等度肝機能障害者(Child-pugh分類B)にエリグルスタット酒石酸塩100mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

患者集団	n	C_{max} (ng/mL)	AUC(ng・h/mL)
肝機能正常者	7	10.4 ± 7.40	69.0 ± 49.1
軽度肝機能障害者	6	22.4 ± 30.2	172 ± 293
肝機能正常者との幾何平均値の比 [90%CI]		1.22 [0.46, 3.23]	1.15 [0.41, 3.19]
中等度肝機能障害者	7	39.5 ± 43.4	575 ± 696
肝機能正常者との幾何平均値の比 [90%CI]		2.81 [1.10, 7.17]	5.16 [1.93, 13.74]

平均値±標準偏差

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションから、CYP2D6 EMの軽度肝機能障害患者にエリグルスタット酒石酸塩100mgを1日2回反復投与したときのエリグルスタットの C_{max} 及び AUC_{0-12h} は2.38倍及び2.85倍、1日1回反復投与したときのエリグルスタットの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は1.84倍及び2.40倍、CYP2D6 EMの肝機能正常患者に比べ高くなると推定された。また、CYP2D6 EMの中等度肝機能障害患者にエリグルスタット酒石酸塩100mgを1日2回反復投与したときのエリグルスタットの C_{max} 及び AUC_{0-12h} は6.41倍及び8.86倍、1日1回反復投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は4.66倍及び8.72倍、CYP2D6 EMの肝機能正常患者に比べ高くなると推定された。

本剤投与開始前に CYP2D6遺伝子型、肝機能、及び併用薬剤を確認すること。また、本剤投与中も肝機能及び併用薬剤の状況に注意すること。詳細はP.6～13をご参照ください。

薬物動態

腎機能障害者 (外国人データ)¹⁶⁾

CYP2D6の活性が通常 (EM)である腎機能正常者 (クレアチニンクリアランス80mL/min超)及び重度腎機能障害者 (クレアチニンクリアランス30mL/min未満)にエリゲルスタット酒石酸塩100mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

本剤は腎機能障害を有する患者には慎重に投与すること。詳細はP.6～13をご参照ください。

患者集団	n	C _{max} (ng/mL)	AUC(ng・h/mL)
腎機能正常者	7	17.6 ± 13.2	118 ± 71.1
重度腎機能障害者	7	12.7 ± 4.85	107 ± 42.1
腎機能正常者との幾何平均値の比 [90%CI]		0.88 [0.46, 1.67]	0.99 [0.61, 1.60]

平均値±標準偏差

吸 収

(外国人データ)¹⁷⁾

外国人健康成人 (10例)にエリゲルスタット酒石酸塩100mgを単回経口投与又は50mgを1時間かけて単回静脈内投与したとき、AUC_{0-∞}から算出された絶対的バイオアベイラビリティ (平均値±標準偏差)は4.49±4.13%であった。

タンパク 結合率

(*in vitro*)¹⁸⁾

ヒトにおけるエリゲルスタット酒石酸塩 (0.01~1μmol/L)の血漿タンパク結合率 (平均値、迅速平衡透析法)は、76.4~82.9%であった。

代謝、排泄

(*in vitro*、外国人データ)¹⁷⁾

エリゲルスタット酒石酸塩の代謝には主にCYP2D6及びCYP3A4が関与し、エリゲルスタット酒石酸塩によるCYP2D6及びCYP3Aに対する阻害作用 (エリゲルスタットのK_iはそれぞれ5.8及び27.0μmol/L)が認められた。エリゲルスタット酒石酸塩はP糖タンパク質の基質であり、P糖タンパク質に対する阻害作用 (エリゲルスタットのIC₅₀は22μmol/L)が認められた。外国人健康成人 (10例)にエリゲルスタット酒石酸塩100mgを1日2回5日間反復経口投与後に、¹⁴C-エリゲルスタット酒石酸塩100mg (約100μCi)を単回経口投与したとき、投与放射能に対する総放射能の回収率は93.2%であり、尿中及び糞中排泄率 (平均値±標準偏差)は41.8±5.12及び51.4±3.96%であった。血漿中において21種類の代謝物が確認され、そのうち血漿中総放射能の曝露量 (AUC)に対する代謝物の曝露量の割合が10%以上の代謝物は5-カルボキシ体 (15.9%)であった。

6. 用法及び用量

通常、CYP2D6 Extensive Metabolizer及びIntermediate Metabolizerの成人にはエリゲルスタット酒石酸塩として1回100mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

薬物相互作用

本剤投与開始前に CYP2D6 遺伝子型、肝機能、及び併用薬剤を確認すること。また、本剤投与中も肝機能及び併用薬剤の状況に注意すること。詳細は P.6～13 をご参照ください。

パロキセチン塩酸塩との薬物相互作用 (外国人データ)¹⁹⁾

外国人健康成人 (36例、CYP2D6 EM:33例、IM:1例、URM:2例) にエリグルスタット酒石酸塩 100mg を 1日2回 と パロキセチン 30mg を 1日1回 併用投与したとき、エリグルスタットの C_{max} 及び AUC_{0-12h} の幾何平均値の比 (併用投与時/エリグルスタット酒石酸塩単独投与時) とその 90%CI は、7.31[5.85, 9.13] 及び 8.93[7.15, 11.10] であった。

ケトコナゾールとの薬物相互作用 (外国人データ)²⁰⁾

外国人健康成人 (36例、CYP2D6 EM:34例、URM:2例) にエリグルスタット酒石酸塩 100mg を 1日2回 と ケトコナゾール 400mg を 1日1回 併用投与したとき、エリグルスタットの C_{max} 及び AUC_{0-12h} の幾何平均値の比 (併用投与時/エリグルスタット酒石酸塩単独投与時) とその 90%CI は、3.84[3.41, 4.33] 及び 4.27[3.87, 4.71] であった。

その他の薬剤との薬物相互作用 (外国人データ)²¹⁻²⁵⁾

外国人健康成人にエリグルスタット酒石酸塩と各種薬剤を併用投与したときの薬物動態パラメータへの影響は以下のとおりであった。

エリグルスタット 酒石酸塩の 用法・用量	被併用薬と その用量	血漿中における 測定対象 (例数: 単独投与/ 併用投与)	単独投与時と併用投与時の 血漿中薬物動態パラメータの比較 幾何平均値の比 [90%CI]	
			C_{max}	AUC
100mg 1日1回	リファンピシン ^{b)} 600mg i.v.	エリグルスタット (6例/6例)	0.97 [0.86, 1.10]	0.95 ^{h)} [0.88, 1.03]
150mg 1日1回	リファンピシン ^{c)} 600mg i.v.	エリグルスタット (19例/19例)	1.19 [0.98, 1.44]	1.19 [0.98, 1.45]
100mg 1日2回	リファンピシン ^{b)} 600mg p.o.	エリグルスタット (6例/5例)	0.05 [0.04, 0.06]	0.04 ⁱ⁾ [0.03, 0.05]
150mg 1日2回	リファンピシン ^{c)} 600mg p.o.	エリグルスタット (19例/16例)	0.16 [0.11, 0.22]	0.15 [0.11, 0.21]
100mg 又は 150mg 1日2回 ^{a)}	ジゴキシン ^{d)} 0.25mg	ジゴキシン未変 化体 (28例/27例)	1.70 [1.56, 1.84]	1.49 ^{j)} [1.33, 1.66]
150mg 1日2回	メブプロロール酒石酸塩 ^{e)} 50mg	メブプロロール未 変化体 (14例/14例)	1.53 [1.31, 1.79]	2.08 ^{h)} [1.82, 2.38]
100mg 1日2回	経口避妊薬 ^{f)} (エチニルエ ストラジオール 0.035mg、 ノルエチンドロン 1.0mg)	エチニルエストラ ジオール 未変化体 (29例/29例)	1.04 [1.00, 1.08]	1.02 ^{k)} [0.99, 1.06]
		ノルエチンドロン 未変化体 (29例/29例)	1.03 [0.96, 1.11]	0.99 ^{k)} [0.96, 1.03]
100mg 1日1回	制酸薬 ^{g)} (水酸化アルミニウ ム 1600mg、水酸化マグネ シウム 1600mg、シメチコ ン 160mg)	エリグルスタット (24例/23例)	1.15 [0.99, 1.32]	1.14 ^{h)} [0.99, 1.30]
	制酸薬 ^{g)} (炭酸カルシウム 1000mg)	エリグルスタット (24例/21例)	1.12 [0.96, 1.30]	1.09 ^{h)} [0.94, 1.26]
	パントプラゾール ^{g)} 40mg	エリグルスタット (24例/21例)	1.08 [0.91, 1.27]	1.09 ^{h)} [0.92, 1.28]

a) CYP2D6 PM には 100mg、EM、IM、URM には 150mg を投与

薬物相互作用

- b) CYP2D6 PM: 6例
- c) CYP2D6 EM: 12例、IM: 2例、URM: 5例
- d) CYP2D6 EM: 19例、IM: 1例、PM: 4例、URM: 4例
- e) CYP2D6 EM: 8例、IM: 5例、URM: 1例
- f) CYP2D6 EM: 24例、PM: 3例、URM: 2例
- g) CYP2D6 EM: 22例、IM: 2例
- h) AUC_{0-∞}、i) AUC_{0-12h}、j) AUC_{0-last}、k) AUC_{0-24h}

テルビナフィン及びフルコナゾール併用時の薬物相互作用 (外国人データ)²⁶⁾

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションから、CYP2D6の活性が通常为患者 (EM) にエリゲルスタット酒石酸塩100mgとテルビナフィン (250mg) 及びフルコナゾール (400mg (負荷用量) +200mg) を併用投与したとき、エリゲルスタットのC_{max} 及びAUC_{0-12h} は、エリゲルスタット酒石酸塩100mgを単独投与時と比べて、8.85及び11.7倍高くなると推定された。

心電図への影響 (外国人データ)^{19-21,27)}

外国人健康成人 (47例) にエリゲルスタット酒石酸塩200、800mg^{注)}、モキシフロキサシン400mg 及びプラセボを二重盲検クロスオーバー法により単回投与した。QTcF間隔のベースラインからの変化 (プラセボとの差) の片側95%CIの上限は本剤200mgで3.5msec、本剤800mgで9.3msecであった。同じデータを用いた線形混合効果モデルの結果、血中本薬未変化体濃度とPR、QRS及びQTcF間隔の平均変化の間に正の相関 (slope=0.0252 msec per ng/mL [90%CI: 0.0220, 0.0284]) が認められた。

注) CYP2D6 EM又はIMに本剤100mgを1日2回投与し、中程度以上のCYP2D6阻害作用を有すると考えられる薬剤 (パロキセチン、テルビナフィン) と中程度以上のCYP3A阻害作用を有すると考えられる薬剤 (ケトコナゾール、フルコナゾール) の両方を併用した場合の血中本薬未変化体濃度は本剤800mg投与時の曝露量を上回ると想定される。また、CYP2D6 IMに本剤100mg 1日1回を中程度以上のCYP3A阻害作用を有すると考えられる薬剤 (ケトコナゾール、フルコナゾール) と併用した場合の血中本薬未変化体濃度は本剤800mg投与時の曝露量と同程度以上になると想定される。さらに、CYP2D6 PMに本剤100mg 1日1回を中程度以上のCYP3A阻害作用を有すると考えられる薬剤 (ケトコナゾール、フルコナゾール) と併用した場合の血中本薬未変化体濃度は本剤800mg投与時の曝露量を上回ると想定される。

6. 用法及び用量

通常、CYP2D6 Extensive Metabolizer及びIntermediate Metabolizerの成人にはエリゲルスタット酒石酸塩として1回100mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

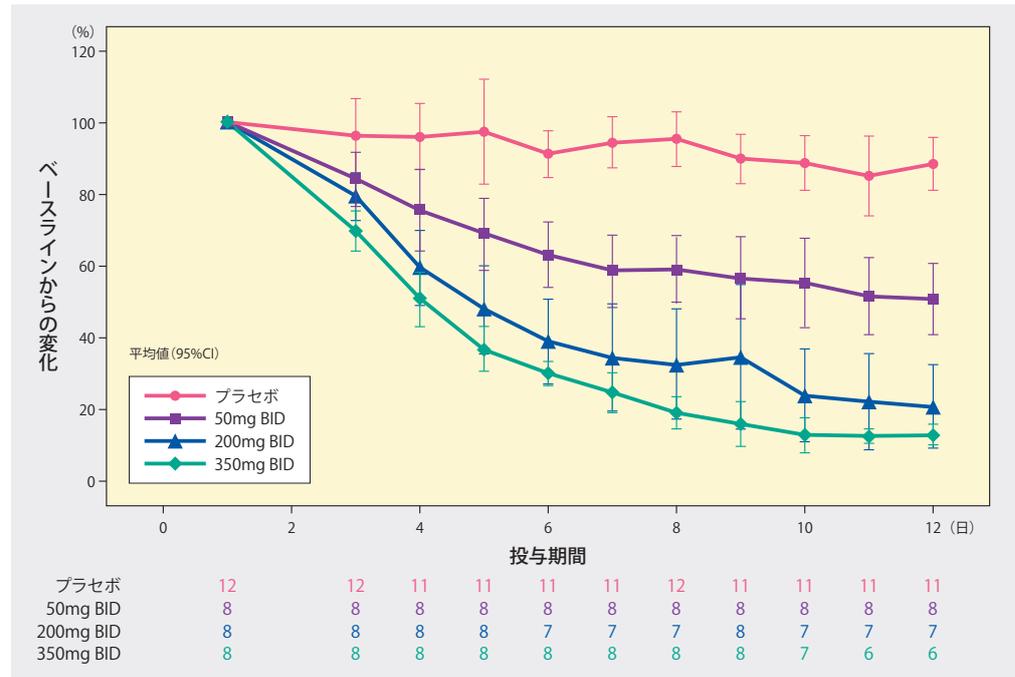
薬効薬理

臨床薬理試験

血漿中グルコシルセラミド濃度低下作用（海外データ）²⁸⁾

外国人健康成人（24例）にエリグルスタット酒石酸塩50、200及び350mgの用量で1日2回反復投与し、プラセボ群と比較検討した。サデルガ群では血漿中グルコシルセラミド濃度の用量依存的な低下が認められ、投与6～12日後にはそれぞれ50%、80%及び90%低下した。プラセボ群では継時的な変化は認められなかった。

●血漿中グルコシルセラミドのベースラインからの減少率の推移

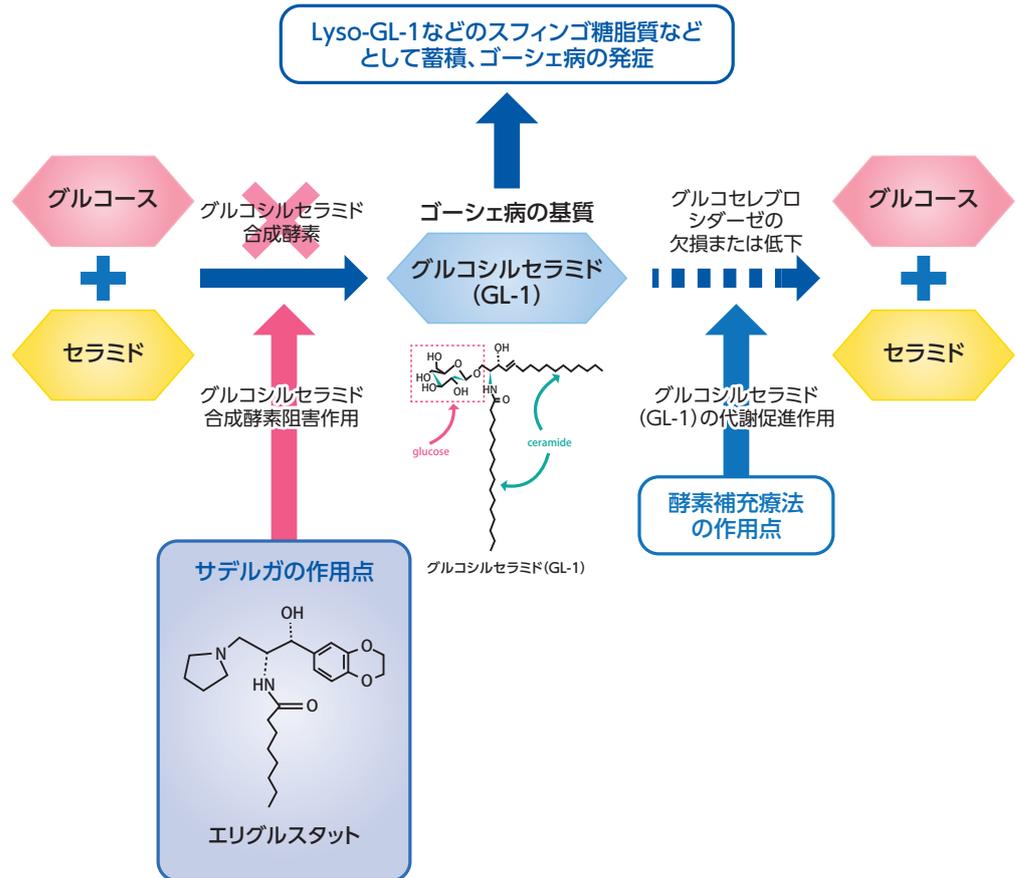


薬効薬理

作用機序

作用機序²⁹⁻³²⁾

ゴーシェ病はライソゾーム酵素であるグルコセレブロシダーゼの活性が低下することにより、グルコシルセラミドが主にマクロファージのライソゾームに蓄積し、肝及び脾の腫大、貧血及び血小板減少、骨痛や骨の異常及び変形をもたらす。サデルガの有効成分エリグルスタットはグルコシルセラミド合成酵素を選択的に阻害し、グルコシルセラミドの生成を抑制する。



サデルガは、基質合成酵素であるグルコシルセラミド合成酵素を阻害し、基質であるグルコシルセラミドの生成を抑える。

非臨床試験

グルコシルセラミド合成酵素阻害作用 (*in vitro*)³⁰⁾

本剤のグルコシルセラミド合成酵素阻害作用について、ヒトメラノーマ細胞株から調製したミクロソームを用い、蛍光硝roベンゾオキサジアゾール (NBD) 標識したNBD-セラミドへのグルコースの結合を定量することにより検討した。

本剤はグルコシルセラミドを阻害し、IC₅₀値は19.6nmol/L(エリグルスタットとして7.9ng/mL)であった。

血漿中及び末梢組織のグルコシルセラミド低下作用 (ラット、イヌ)^{33,34)}

雄のSprague-Dawleyラットにエリグルスタット10又は50mg/kg/日、4日間強制経口投与し、血漿中グルコシルセラミドを測定した結果、エリグルスタット50mg/kg/日の投与により、媒体対照と比較して血漿中グルコシルセラミドを最大30%低下させた。

また、雌雄のビーグル犬にエリグルスタットを2.5、5及び12.5mg/kg、1日2回、28日間経口投与した結果、媒体対照と比較して、肝ホモジネート中グルコシルセラミドレベルをそれぞれ50%、47%及び60%低下させた。

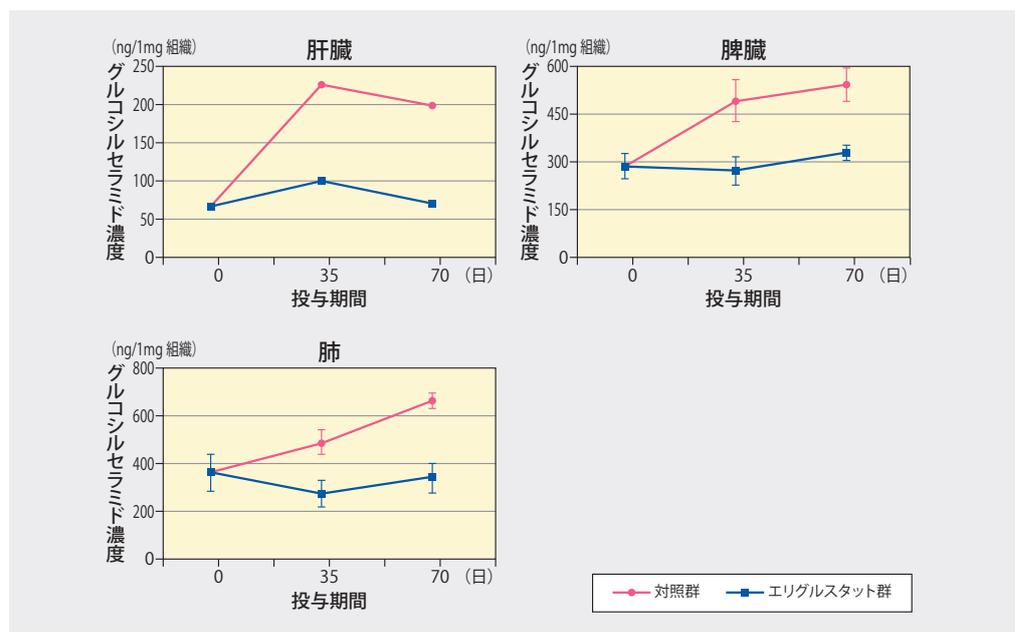
●正常ラットにエリグルスタットを4日間経口投与したときの血漿中グルコシルセラミド

用量 (mg/kg/日)	血漿中グルコシルセラミド 媒体対照と比較した時の低下率 (%)			
	投与後時間			
	1時間	2時間	6時間	24時間
10	14%	16%	26%	20%
50	16%	27%	30%	24%

組織へのグルコシルセラミドの蓄積速度の低下作用 (マウス)³⁵⁾

7ヵ月のD409V/nullマウス(ゴーシェ病I型モデルマウス)にエリグルスタット150mg/kg/日、1日1回、5及び10週間連日投与した結果、媒体対照と比較して、グルコシルセラミド蓄積速度の低下が認められた。

●D409V/nullマウス(ゴーシェ病I型モデルマウス)にエリグルスタットを5及び10週間投与したときの肝臓、脾臓、肺組織中グルコシルセラミド濃度の推移

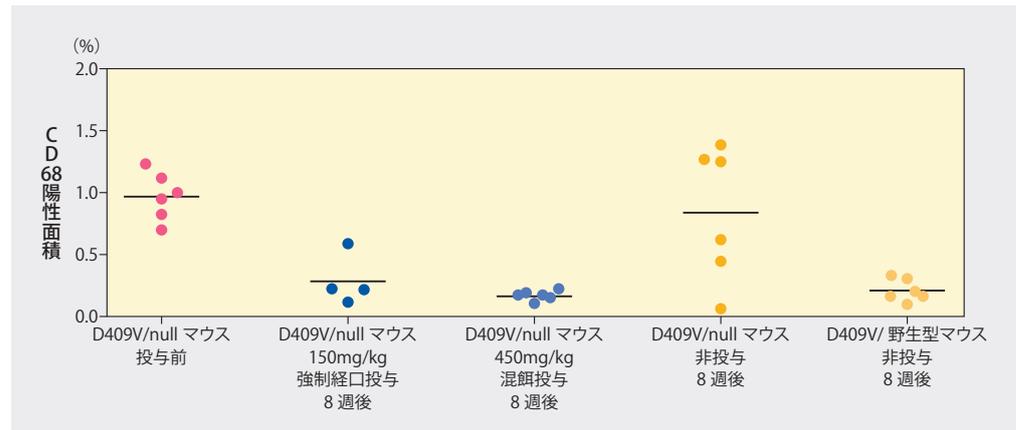


非臨床試験

腫大マクロファージ (ゴージェ細胞)数の低下作用 (マウス)³⁶⁾

D409V/null マウス (ゴージェ病I型モデルマウス)にエリグルスタットを8週間450mg/kg 混餌投与又は150mg/kg 強制経口投与し、肝臓組織切片をマクロファージ細胞マーカー (CD68)で染色し腫大マクロファージ (ゴージェ細胞)を特定した結果、CD68染色レベルが開始前のレベルより低下することが認められた。450mg/kg 混餌投与では対照と比較してCD68染色レベルが低下した。

●エリグルスタット8週間混餌投与又は強制経口投与したときの肝臓におけるCD68染色



安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験

安全性薬理試験 (ラット、イヌ、*in vitro*、*ex vivo*)³⁷⁾

項目	細胞種/動物種 (例数)	投与方法	投与量	試験成績	
hERG チャンネルの 電気生理	hERG チャンネルを 安定的に導入した HEK293細胞 (各n=4)	<i>in vitro</i>	0.01、0.1、 0.3、1、 10、100 μg/mL	本剤はhERG 電流を明らかに阻 害した。 IC ₅₀ =0.30 μg/mL (エリグルス タットとして)	
ナトリウム チャンネルの 電気生理	ヒト心臓ナトリウム チャンネルを安定的に 導入したHEK293細 胞 (各n=4)	<i>in vitro</i>	0.3、1、3、 10、100 μg/mL	本剤はhNav1.5を阻害した。 IC ₅₀ =5.2 μg/mL(エリグルスタ ットとして)	
カルシウム チャンネルの 電気生理	ヒト Cav1.2カルシ ウムチャンネルを過剰 発現するチャイニー ズハムスター 卵巣 細胞 (各n=3~4)	<i>in vitro</i>	10、30、 100 μmol/L	本剤はhCav1.2を阻害した。 IC ₅₀ =10.0 μg/mL (エリグルス タットとして)	
心臓系	心プルキン エ線維の 心臓活動 電位	ビーグル犬心臓 プルキンエ線維 (各n=4)	<i>ex vivo</i>	0.03、0.1、 0.3、1、 10、100 μg/mL	1Hz 刺激時に心臓イオンチャ ネルを遮断した。特に薬物濃 度が0.3 μg/mLを超える場合 のナトリウムチャンネルを遮 断した。0.03及び0.1 μg/mL において活動電位への影響 は認められなかった。0.3 μg/mL において60%再分極時活動電 位持続時間 (APD ₆₀) の軽微な 短縮が認められた。 1~10 μg/mLにおいて明らか かつ用量依存的なAPD ₆₀ 、 APD ₉₀ 及び最大脱分極速度の 短縮が認められた。10 μg/mL において活動電位振幅の明 らかな減少及び静止膜電位 の軽度脱分極が認められた。 100 μg/mLでは活動電位が 誘導されなかった。
	心テレメ トリー(動脈 圧・心拍数 心電図)	ビーグル犬 (n=6)	経口投与	1、3、10、 25、50、 80mg/kg	動脈圧への影響はいずれの用 量でも認められなかった。QT、 QTcF 及び QTcQ 間隔への影 響はいずれの用量でも認め られなかった。 1~50mg/kgにおいて心拍数 への影響は認められなかつ た。80mg/kgにおいて投与後 30~90分に心拍数増加及び RR間隔短縮。1及び3mg/kg においてQRS時間への影響は 認められなかった。10~80mg/ kgにおいて用量依存的なQRS 時間延長が認められた。1~ 10mg/kgにおいて、PR間隔 への影響は認められなかつ た。50~80mg/kgにおいて用 量依存的なPR間隔延長。全 体的な結果はナトリウムチャ ネルに対する主要な作用及び 脱分極に一致するものであ った。 全体的な無影響量は3mg/kg であり、このときC _{max} は約0.3 μg/mLと推定された。

安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験

安全性薬理試験 (つづき)

項目	細胞種/動物種 (例数)	投与方法	投与量	試験成績
心血管系	ビーグル犬 (n=6)	静脈内 投与	1、2.5、 5mg/kg	静脈内投与の全用量で心拍数及び血圧にいくつか変化が認められた。2.5及び5mg/kgにおいて動脈圧が軽度低下した。1、2.5及び5mg/kgにおいて心拍数の用量依存的な減少が認められた。全用量で房室及び心室内伝導時間の用量依存的な延長もみられたが、心房内伝導時間への影響は認められなかった。ECGでは、1mg/kgにおいてRR間隔の軽度増加のみ認められ、2.5及び5mg/kgにおいて補正QT間隔の延長など複数のECGパラメータの明らかな増加が認められた。各静脈内持続注入終了時におけるエリグルスタットの血漿中濃度は、1、2.5及び5mg/kgの用量でそれぞれ2、4.5及び7.7µg/mLであった。
中枢神経系	Sprague-Dawley ラット (各n=6)	経口投与	20、100、 400mg/ kg	400mg/kg (C _{max} は約1.5µg/mL)の用量を投与後240分間にわたり、行動及び神経生理学的な変化は認められなかった。
呼吸器系	Sprague-Dawley ラット (各n=7~8)	経口投与	20、100、 400mg/ kg	20及び100mg/kgにおいて呼吸数及び1回換気量への影響は認められなかった。400mg/kgにおいて投与30分後に呼吸数が27%減少した。投与後120分には明らかな影響は認められなかった。
腎臓	Sprague-Dawley ラット (各n=8)	経口投与	20、100、 400mg/ kg	全用量で尿量及びナトリウム排泄への影響は認められなかった。100mg/kgにおいて投与後3~6時間に尿中pHが上昇(1.5pH単位)した。400mg/kgにおいて投与後0~3時間及び3~6時間に尿中pHが上昇(0.9~1.4pH単位)した。
消化器系	Sprague-Dawley ラット (各n=8)	経口投与	20、100、 400mg/ kg	20mg/kgの経口投与後に消化管輸送への影響は認められなかった。100及び400mg/kgの経口投与(投与30分後)に消化管輸送及び胃内容排出の顕著な阻害が認められた。

hERG：ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (Human ether-a-go-go related gene)

毒性試験

単回投与毒性試験 (ラット、イヌ)³⁸⁾

動物種 (例数)	投与方法	投与量 (mg/kg)	投与期間	無毒性量	試験結果
ラット (雌雄各 n=5)	静脈内 持続 注入	0、3、10、 20	1時間	20mg/kg	投与に関連した死亡例はなく、一般状態、体重、摂餌量、臨床病理検査パラメータ (血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査及び尿検査) 及び器官重量に変化はみられず、剖検時に変化は認められなかった。
ラット (単回投与：雌雄各 n=3、10日間投与： 雌雄各 n=4)	経口 投与	単回投与： 400、800、 900、1000 10日間投与： 400 ^{a)} 、200	単回投与 又は3 もしくは 10日間	200mg/ kg 未満	400、800、900 及び 1000mg/kg 単回投与群並びに400mg/kgを3日間投与群で、投与に関連した消化管作用及び恐らく消化管刺激に関連すると考えられる呼吸異常が認められた。200mg/kgを10日間投与したラットで、体重減少、消化管作用、呼吸異常及びALT上昇が認められた。
イヌ (用量漸増期：雌雄 各 n=1、最大耐用 量：雌雄各 n=1、反 復投与期：雄雌各 n=2)	経口 投与 (カプ セル)	単回投与： 25、35、 50、100 10日間投与： 25	単回投与 又は 10日間	25mg/kg	カプセル剤として25mg/kgの用量を単回投与した後、14日間観察したイヌ、及びカプセル剤として25mg/kgの用量を10日間反復投与したイヌで体重減少が認められた。剖検及び病理組織学的検査において、変化は認められなかった。

a) 毒性徴候が認められたため、3日間投与後にこの群の投与を中止し、この群の代わりに別の群 (中止した群と同数の雌雄各 n=4) に1日1回10日間の投与を行った。

安全性薬理試験及び毒性試験

毒性試験

反復投与毒性試験 (ラット、イヌ)³⁹⁾

動物種 (例数/群)	投与方法	投与量 (mg/kg)	投与期間	無毒性量	試験結果
ラット (主試験：雌雄各 n=10、 回復試験：雌雄各 n=5、 トキシコキネティ クス試験：雌雄各 n=9)	経口 投与	主試験： 0、5、15、 50を1日2回 回復試験： 0、50を 1日2回 トキシコキネ ティクス試 験： 5、15、50 を1日2回	28日間	30mg/kg/ 日 (15mg/ kg1日2回)	主に100mg/kg/日群で 流涎が認められ、30及 び100mg/kg/日群の雌 のみで体重増加量がわ ずかに減少した。
ラット (主試験：雌雄各 n=20が2群、雌雄 各n=14が2群、 トキシコキネティ クス試験：雌雄各 n=6)	経口 投与	主試験： 0、5、15、 50 トキシコキネ ティクス試 験：5、15、 50を1日 1回	26週間	50mg/kg/ 日	5及び15mg/kg/日投与 群の忍容性は良好であ り、検討したパラメータ に変化は誘発されなかつ た。器官重量に対する 影響はなく、剖検でも特 記すべき所見は認められ なかつた。 50mg/kg/日投与群で は、死因不明の死亡1例 が認められたが、忍容性 は良好であった。
イヌ (主試験：雌雄各 n=3、 回復試験：雌雄各 n=2)	経口 投与	主試験： 0、2.5、5、 12.5を1日2 回 回復試験： 0、12.5を 1日2回	28日間	5mg/kg/ 日	5、10及び25mg/kg/日 (2.5、5及び12.5mg/ kg 1日2回)で投与したと き、10mg/kg/日 (主試 験の雌1例) 及び25mg/ kg/日 (主試験の全ての 雌及び回復性試験の雄 1例)において、リンパ萎縮 が認められた。 25mg/kg/日群におい て、この所見は14日間 の休薬後も残存してい た。
イヌ (雌雄各n=6が2群、 雌雄各n=4が2群)	経口 投与	主試験： 0、2、5、 10を1日 1回 回復試験： 0、10を 1日1回	13週間	5mg/kg/ 日	2、5又は10mg/kg/日 で13週間投与したとき の忍容性は良好であった。 10mg/kg/日群において、 胸腺の重量減少及び小 型化がみられ、これに関 連してリンパ球枯渇が認 められた。4週間の休薬 後には、これらの変化は 認められなかつた。
イヌ (主試験：雌雄各 n=6が2群、 雌雄各n=4が2群、 回復試験：雌雄 各n=2が2群)	経口 投与	主試験： 0、2、5、 10を1日 1回 回復試験： 0、10を 1日1回	52週間	10mg/kg/ 日	2、5又は10mg/kg/日 の用量で52週間強制経 口投与したときの忍容性 は良好であり、検討した いずれの評価項目につ いても、投与に関連し た変化は認められなかつ た。

毒性試験

生殖毒性試験^{40,41)}

項目	動物種／性別／例／群	投与経路 投与量 (mg/kg)	投与期間	無毒性量	試験結果
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット／雌雄 各n=24	強制経口 0、10、 30、100	雄：交配前29日間及び交配期間中雌：交配前15日間、交配期間中及び妊娠中(交配後7日まで)	全身毒性： 30mg/kg/日 交配及び受胎能： 100mg/kg/日	100mg/kg/日群の雌雄及び30mg/kg/日群の雄で流産が認められた。 100mg/kg/日群の雄の凝固腺(前立腺)で亜急性炎症が認められた。
胚及び胎児発生に関する試験	ラット／雌 n=24	強制経口 0、10、 30、120	交配後 6～17日	母動物毒性及び胚・胎児発生： 30mg/kg/日	120mg/kg/日群において、母動物毒性が認められ、軽度から中等度の体重増加抑制及び摂餌量減少がみられた。後期吸収胚数、死亡胚数及び平均着床後死亡率が増加した。胎児体重が減少し、脳室拡張(変異)を示す胎児発現率が上昇した。骨格検査において、肋骨数又は腰椎数の異常(奇形)が認められる胎児4例が認められ、多くの胎児で低胎児体重の結果として骨化不良(変異)がみられた。 30及び10mg/kg/日群において、投与に関連すると考えられる影響は認められなかった。
胚及び胎児発生に関する試験	ウサギ／主試験：雌 n=20 サテライト群：雌 n=4	強制経口 0、10、 30、120	交配後 6～18日	母動物毒性： 30mg/kg/日 胚・胎児発生： 100mg/kg/日	100mg/kg/日群において、体重増加量及び摂餌量がわずかに減少した。 いずれの用量においても、胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。
出生前及び出生後の発生に関する試験	ラット／主試験：雌 n=24 サテライト群：雌 n=2 が1群、雌 n=6が 3群	強制経口 0、10、 30、100	交配後6日～分娩後 21日	F1世代： 100mg/kg/日 F0世代： 30mg/kg/日 出生児発達： 30mg/kg/日	100mg/kg/日群において、F0世代の雌で流産が認められ、妊娠期間中の平均体重増加量が減少し、妊娠及び授乳期間中の平均摂餌量が低値を示した。平均着床後死亡率は対照群に比べて著しく高く、平均出生児数はわずかに少なかった。平均出生児体重及び体重増加量は、授乳期間を通して、F1世代終了時まで(F1雌動物の妊娠中を除く)、一貫して低値を示した。 30mg/kg/日において、雌2例が死亡発見されたが(1例は妊娠終了時、もう1例は授乳開始時)、剖検において、肉眼的異常は認められず、死因は特定されなかった。

安全性薬理試験及び毒性試験

毒性試験

生殖毒性試験 (つづき)

項目	動物種／性別／例／群	投与経路 投与量 (mg/kg)	投与期間	無毒性量	試験結果
ラット 4週間精子形成試験	成熟ラット 主試験： 雄n=35 が2群、 雄n=36、 雄n=41 が各1群 サテライト群：雄 n=6 3群	強制経口 0、15、 50、100 BID	4週間又は2週間 (100mg/kg BIDのみ)	全身毒性： 30mg/kg/日 精子形成及び雄生殖器官：30mg/kg/日	100mg/kg BID は MTD を超えており、中用量である50mg/kg BID では、体重増加量及び摂餌量が減少した。中用量及び高用量群の両方でALTが有意に上昇した。精子の運動性及び形態並びに病理組織学的異常は投与に直接関連していると結論された。両用量において、9週間の休薬後に完全な回復が認められ、12週間(50mg/kg BID)又は14週間(100mg/kg BID)の休薬後にこれが確認された。
サル4週間精子形成試験	サル/ 雄n=4	経口(経鼻胃管) 36mg/kg BID	28日間： 精子評価、 投与後2回 の精子形成サイクル	検討せず	探索的予備試験において、3730ng・hr/mLという高い曝露量でも、精子パラメータに対する投与に関連した影響はみられなかった。
幼若動物を用いた毒性試験	ラット/ 主試験： 雌雄 各n=10 受胎能試験：雌雄 各n=20 回復試験：雌雄 各n=10 トキシコキネティクス試験： 雌雄各 n=3例	強制経口 主試験/ 受胎能試験：0、5、 15、25 BID 回復試験： 0、25 BID トキシコキネティクス試験 5、15、 25 BID	22日齢から開始して 10週間	総合： 30mg/kg/日 (15mg/kg BID) 成長、身体的発達、神経学的発達及び受胎能：50mg/kg/日 (25mg/kg BID)	15又は25mg/kg BID 群において、通常、一方の性別のみで血液学的検査及び血液生化学的検査パラメータに軽度の変化が認められた。また、尿検査値変化、下顎リンパ節の病理組織学的変化及び可逆的な平均肝臓重量の増加(雌のみ)が認められた。いずれの用量においても、成長、身体的発達、神経学的発達及び受胎能に対する影響はみられなかった。

BID：1日2回、MTD：最大耐量

毒性試験

遺伝毒性試験 (*in vitro*、マウス)⁴²⁾

細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験において、代謝活性化系の有無にかかわらず、本剤は遺伝毒性を示さなかった。また、雌雄 Swiss マウスに本剤0、68.75、137.5及び275mg/kg/日を1日1回2日間経口投与したマウス骨髄小核試験において、小核を有する多染性赤血球の増加は認められなかった。

がん原性試験 (マウス、ラット)⁴³⁾

マウス及びラットを用いて、がん原性試験を実施した。ゴーシェ病I型マウスに本剤を75mg/kg/日の用量まで105週間にわたり混餌投与しても、雌雄の総生存率に対する有意な影響は認められなかった。また、ラットに本剤を雄で75mg/kg/日の用量まで105週間、雌で50mg/kg/日の用量まで103週間にわたり強制経口投与しても、総生存率に対する影響は認められなかった。これらの最大耐量において、マウス及びラットのいずれについても、明らかにエリグルスタット投与に起因すると考えられる腫瘍発現率の上昇はみられなかった。マウス及びラットのいずれにおいても、これらの動物モデルで自然発生する病変しか認められなかった。したがって、これらの試験条件下、マウス及びラットにエリグルスタットを投与してもがん原性はないことが証明された。

有効成分に関する理化学的知見 / 製剤学的事項

有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エリグルスタット酒石酸塩 Eliglustat Tartrate

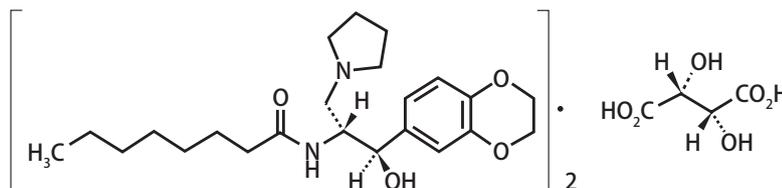
化学名：*N*-[(*1R,2R*)-1-(2,3-Dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)-1-hydroxy-3-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl]octanamide hemi-(*2R,3R*)-tartrate

分子式： $(C_{23}H_{36}N_2O_4)_2 \cdot C_4H_6O_6$

分子量：959.17

性状：白色～微黄褐色の粉末である。

化学構造式：



融点：168°C

製剤学的事項

長期保存試験、加速試験、苛酷試験

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25±2°C / 60±5% RH	PTP	36ヵ月	変化なし
	30±2°C / 75±5% RH		36ヵ月	変化なし
	加速試験		40±2°C / 75±5% RH	6ヵ月
苛酷試験	光	シャーレ (解放)	4サイクル	変化なし
	熱		60°C	14日間
	温度サイクル	-20°C、40°C (交互に各3日間)	PTP	4サイクル (24日間)

試験項目：性状(外観)、含量、分解生成物、溶出性、微生物限度*

*：苛酷試験では、微生物限度は試験項目に含まない。

取扱い上の注意 / 包装 / 関連情報

取扱い上の注意

規制区分：劇薬、処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

貯 法：室温保存

有効期間：36箇月

包 装

14カプセル [14カプセル (PTP)×1]

関連情報

承認番号：22700AMX00654000

承認年月：2015年3月

薬価基準収載年月：2015年5月

販売開始年月：2015年9月

承認条件：

- 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

再審査期間満了年月：2025年3月 (10年)

主要文献

主要文献

- 1) 社内資料：未治療ゴーシェ病 I 型患者における臨床第 III 相試験（承認時評価資料）
- 2) Mistry PK, et al.: JAMA 313(7): 695-706, 2015
- 3) Mistry PK, et al.: Am J Hematol 96(9): 1156-1165, 2021
- 4) 社内資料：未治療ゴーシェ病 I 型患者における臨床第 II 相試験（承認時評価資料）
- 5) Lukina E, et al.: Blood 116 (6): 893-899, 2010
- 6) Lukina E, et al.: Am J Hematol 94(1): 29-38, 2019
- 7) Kamath RS, et al.: Skeletal Radiol 43(10): 1353-1360, 2014（承認時評価資料）
- 8) 社内資料：酵素補充療法からの切り替えゴーシェ病 I 型患者における海外臨床第 III 相試験（承認時評価資料）
- 9) Cox TM, et al.: Lancet 385(9985): 2355-2362, 2015
- 10) Cox TM, et al.: Blood 129(17): 2375-2383, 2017
- 11) 社内資料：酵素補充療法の治療歴を問わないゴーシェ病 I 型患者における国際共同試験（承認時評価資料）
- 12) Charrow J, et al.: Mol Genet Metab 123(3): 347-356, 2018
- 13) 社内資料：臨床薬理試験
- 14) 社内資料：食事の影響試験
- 15) 社内資料：肝機能障害患者における PK 及び忍容性試験
- 16) 社内資料：腎機能障害患者における PK 及び忍容性試験
- 17) 社内資料：マスバランス試験
- 18) 社内資料：タンパク結合試験
- 19) 社内資料：パロキセチンとの併用試験
- 20) 社内資料：ケトコナゾールとの併用試験
- 21) 社内資料：リファンピシンとの併用試験
- 22) 社内資料：ジゴキシンとの併用試験
- 23) 社内資料：メトプロロールとの併用試験
- 24) 社内資料：経口避妊薬との併用試験
- 25) 社内資料：制酸薬及びプロトンポンプ阻害薬との併用試験
- 26) 社内資料：PK データのモデル解析
- 27) 社内資料：QT/QTc 評価試験
- 28) 社内資料：健康成人 PK 及び初期忍容性二重盲検試験
- 29) 社内資料：イヌ及びヒト由来赤血球産生細胞株における GM1 蓄積抑制試験
- 30) 社内資料：*in vitro* グルコシルセラミド合成酵素阻害試験
- 31) 社内資料： β -グルコシダーゼとの薬力学的相互作用試験
- 32) McEachen KA, et al.: Mol Genet Metab 91(3): 259-267, 2007
- 33) 社内資料：ラットを用いた有効性の検討
- 34) 社内資料：イヌを用いた有効性の検討
- 35) 社内資料：D409V/null ゴーシェ病マウスを用いた有効性評価
- 36) 社内資料：D409V/null ゴーシェ病マウスを用いた有効性比較試験
- 37) 社内資料：安全性薬理試験
- 38) 社内資料：単回投与毒性試験
- 39) 社内資料：反復投与毒性試験
- 40) 社内資料：生殖毒性試験
- 41) 社内資料：幼若動物を用いた毒性試験
- 42) 社内資料：遺伝毒性試験
- 43) 社内資料：がん原性試験

製造販売業者の名称及び住所（資料請求先を含む）

製造販売業者の 名称及び住所

製造販売：サノフィ株式会社
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

資料請求先

サノフィ株式会社
コールセンター くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905



<http://e-mr.sanofi.co.jp/>



Cerdelga[®]
(eliglustat) capsules

製造販売：サノフィ株式会社
〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

MAT-JP-2006849-3.0-10/2023

詳しくは製品情報
サイトをご覧ください。 